HEMATOLOGY

(BETA EDITION)



Just understand Pediatrics :)

With

Prof. Dr Mohammed Abo El-Asrar

Edited By
El-Azhar Medical students 2012

بداية الـHematology

- هام جدا في الأطفال ولازم أسئلة MCQ أو نظري وكمان الكلينيكال كثيير جداااا وكمان X-Ray بتنزل عشان سهلة ولا يخلو برانش من الـhematology

ولعلمكم أغلب الحاجات هنا في الأطفال مش في الباطنة ويعتبر كمان من البرنشات اللي مش مفهومة للكتير منا

والبرانش يتقسم للتالى

RBCs → Anemia ثلثين الباب

Platelets → bleeding disorders ثلث الباب

WBCs → بيتشرح آخر السنة لإنه بيجي في كذا حاجة

نبدأ بشئ من أهم عناصر المنهج وهو الـ

Anemia

هنتكلم عن

1- تعريفها 2- أسبابها 3- الـClinical presentation in general

4- إيه الـ Investigations المطلوبة أساسيا

أولا هنبدأ بالتعريف Definition

- اللي برة الطب يقول لواحد عنده Pallor عندك أنيميا

لكن الحقيقة **(مش كل واحد عنده Pallor عنده أنيميا ،، لكن كل واحد عنده أنيميا أكيد عنده Pallor لازم)**

- ولازم يكون الـ Hb < 11 ودا رقم معتمد عالميا

يعني عشان اكون حويط أقوله احتمال يكون سبب الشحوب انيميا لكن اعمل CBC عشان نتأكد

مشكلتنا في الأطفال إننا بنعالج طفل من عمر يوم لعمر 18 سنة

وعمر الطفل بنقسمه للمراحل التالية

1- Neonatal period أول 4 اسابيع

2- Infant لسنتين

3- Childhood period → 12 سنة ولاد و10 بنات

4- Adolescent وبعد كده لحد 18

وبالتالي الفيسيولوجي بتاع كل مرحلة مختلف

فعندنا مثلاً : الـ Fetus

1-Fetus in Intrauterine life → بيتنفس من البلاسينتا → وبالتالي الأكسجين مش كتير

2 -fetus Hb is Hb M → which has No good O2 dissociation → مش بيشيل اكسجين كويس

← لذلك الخلايا بتاعت الـ fetus تعاني من Partial hypoxia

←فجوا الكلية عندنا O2 sensors تقيس الـ PO2 وتعرف الـ ← hypoxia

← فخلايا الكلية بتاعت الـ fetus عاوزة تظبط الدنيا فتخرج الـErythropoietin (أكبر كمية تخرج من الكلية وجزء من الكبد)

يعمل ايه الهرمون اللى اتفرز ده ؟؟

← يزود الـ RBCs synthesis من الـ liver &spleen وليس في هذه المرحلة من الـbone marrow اللي بيشتغل بعد الولادة ←more RBCs

فالـnormal Hb في حديثي الولاده يصل الي 18-22 gm%

بعد الولادة بنتنفس من الـ lung الـ hypoxia بتتحسن والـErythropoietin يقل والـ Hb يقل فعند 9 ايام بيبقى 15 - وعند 14 يوم ← 12 - وعند شهر ←10 - وعند 6 اسابيع (شهر ونص) ← 9%gm وهو ما يسمى

physiological anemia of the newborn

فعشان كده يعاني مرة أخرى من الـ← hypoxia يبدأ يزيد الهرمون تاني ← يشتغل الـ BM ويطلع الـ RBCs يظبط الدنيا

وخد بالك !! غلطة بشعة انك تديله Iron على شهر ونص وهو مش محتاج !

MCQ: - cause of anemia in newborn

1-haemolisis of RBCs 2-nutritional cause 3-bleeding tendency 4-decreas Erythropoietin level

(Causes –Aetiology)

ندخل بعد كده بعد ما خلصنا التعريف على الأسباب

ودي بنلخصها في كلمة وهي **Decrease RBCs Count** وهي إما :

1- Decrease Synthesis as in:

1-BM problems → BM failure (hypoplastic Anemia) المصنع عطلان

2-Decrease requirements may decrease synthesis

طيب هو المصنع بيصنع إيه ونقص عندنا في الانيميا ؟

1-RBCs

احنا عندنا الـ RBCs بتتكون من→ Cell membrane + Cytoplasm (Hb)

أول حاجة الـ cell membrane بيحتاج Vit A← ودا هام جداً (بيدخل في تصنيعه)

ثاني حاجة الهيموجلوبين وبيتكون من :

1-Heam → Iron(carry O2) + Protprophyrine (need "Copper + Vit B12")

2-Globin→ Protein → cell membrane & cytoplasm هام كمان للـ

طيب هو المصنع بيصنعها من إيه ؟

2-Stem cells

Stem cells → that form RBCs & other cells

- Need to Proliferate & Differentiate→ Vit B1 , B12 + Folic Acid

طيب عاوزين حاجة تحافظ على الـ RBCs ؟

3-Vit E

Vit E (as anti-oxidants)→not for synthesis

عندنا حاجات بناخدها ← تدخل ← وتطلع Free O2 radicals← وتكسر الـ RBCs← لكن الـ RBCs بتحافظ على نفسها وبرضو حاجات من بره بتحافظ عليها زي Vit E

أي نقص في اللى متظلل عليه بالاصفر يؤدى الى نقص التصنيع

2- Excess loss

1-Bleeding (hemorrhagic anemia)

2- Hemolysis of RBCs (hemolytic anemia)

Q:- Enumerate causes of nutritional anemia ? & discuss one of them.

الإجابة :- إكتب كل أسباب الـ deficiency

ومجبر تجاوب عن الـ Most common cause وهو الـ Iron def. Anemia

وعندنا جميع أسباب الـ nutritional anemia تعمل انيميا فقط لاغير – لكن هناك استثناء

B1, B12 & folic acid → Pancytopenia

Bone marrow failure

Causes

مقدمة

احنا عندنا جوا الـ *BM* ← *Undifferentiated stem cells* ← ودي تقدر تصنع أي حاجة
فلازم فيه حاجة تقلها صنعي كذا
فبنلاقى عليها

1- *Receptors for Erythropoietin H* → *RBCs* لما تمسك في الـ *Erythropoietin H* تعرف اننا محتاجين

2-*Thrombopiotin Receptors* → *for platelets*

3- *inflammatory cytokines Receptors :*

فتنتبه ان فيه التهاب وحسب نوع الـ *Interleukin* اللي ماسك تعرف نوع الخلية اللي محتاجنها من الـ *WBCs*

نرجع تانى للأسباب

1- Hereditary cause

Gene defect → defect in Erythropoiesis (all are autosomal recessive genes) →

1-Problem in Erythropoietin H receptors only:

عددهم قليل أو الـ*stimulus* قليلة ٠ وده يبقى عنده انيميا بس ← *Pure red cells anemia*.

2- or All receptors أتأثرت:→ Pancytopenia

called Fanconi anemia which is:

autosomal recessive gene

cause:

1- *Pancytopenia*
2- *affection of brain cells (microcephaly & mental retardation)*
3- *decrease in GH secretion or it's receptors → short stature*
4- *Thumb & radius anomaly*
5- *Renal anomalies , abnormal distribution of melanin*

ttt of hereditary

ننبه الـ *stem cells* بوسيلة أخرى زي كورتيزون (لان الـ *stem cells* عليها *prednisolone Receptors)* وده حل مؤقت

لكن الحل الأمثل *BM Transplantation*

2- Idiopathic كلمة قديمة *Mostly → autoimmune*

ttt:-

1-Immunosuppressive وده الأساسي

2- Cortisone + BM transplantation

3- 2ry causes

1-sever infection by toxins & also septicemia

مثال للـ *toxins* اللي بنستنشقها الدوكو والمبيدات الحشرية←وحلّها٠٠ إلبس ماسك

2-Drugs :-

as Chloramphenicol + cytotoxic drugs & some time Sulfa

3-Viruses:-

As EBV , Parvo V &HBV أوعوا تنسوا الثلاثة دول

4-Infeltration of BM →

حاجات دخلت عملت زحمة أثرت على الـ stem cells

5-may be Liver & kidney diseases →

decrease Erythropoietin H or other hormones.

6-Irradiation.

Clinical presentation of Anemia {In general} هاااام

Symptoms:-

introduction

Function of RBCs→O2 Carrier → so, if ↓ RBCs → Manifestation of tissue hypoxia

فدا حسب كل خلية واحتياجها من الاكسجين

فعندنا أكثر حاجة محتاجة اكسجين Brain cells فلذلك هي اول حاجة تتاثر

1- Headache

- Mild decrease in O2 in Brain cells→ compensation by VD →headache

2-then lack of concentration

- من الحاجات المهمة اللي بنقولها للامهات خلي بالك من مستوى العيل الدراسي (هاااام) .... لو بيصدع اعمليله HB

3-Dizzness →(دوار) الدنيا بتلف بيا

ممكن خطئا يتشخص vertigo لكن الفرق ان هنا عنده pallor

4-Syncopal attack :

خاصة لما يكون قاعد ويقوم مرة واحدة لانه اصلا عنده الاكسجين اللي بيوصل المخ قليل ولما بيقوم كمان بتقل الـ cerebral circulation بنسبة 20% .

5-Palpitation

- At beginning → compensation occur by ↑ HR → palpitation

-also may ischemia → angina pain المشكلة اننا مش بنتوقعها في الاطفال

6-Easy fatiguability :

due to ↓O2

intermittent claudication & muscle cramps لو ضغط على نفسه ممكن يجيله

Signs

Tachycardia + Pallor (شفايفه)

Investigations

العيان عنده انيميا ....اوعى تقع في المطب لو اشتكى من الحاجات دي وتقوله عندك انيميا .... قوله اعمل CBC

للأسف الشديد ناس كتير لا تفقه فيه شيء

وحنجاوب علي الأسئلة الاتية من خلال الـ CBC :

1- عنده أنيميا ولا لأ ؟؟؟؟؟

بعرفها من نسبة الـ HB ودي أول حاجة ببص عليها .... لو أقل من 11gm % يبقى للأسف الشديد اللي توقعته طلع صح

2- ويا ترى نوعها ايه ؟؟

على حسب اللي انا شايفه في الـ CBC

وبعرف نوع الانيميا من حاجتين :

1- Mean corpuscular volume (MCV) → RBCs متوسط حجم الـ :

الطبيعي ان متوسط حجم الـ RBCs = 80 +/- 20 femto liter

أمثلة

So -If HB is 9 gm% and MCV = 70 → Normocytic anemia

-if HB is 9 gm% and MCV = 58 →Microcytic anemia

-if HB is 9 gm% and MCV =110 → Macrocytic anemia

2-Mean corpuscular HB (MCH)

MCH normally =26-32 picogram/liter

So,-if HB is 9 gm% and MCH =28 →Normochromic anemia لونها أحمر عادي

-if HB is 9gm% and MCH =20→Hypochromic anemia

3-what's the etiology???

--- synthesis or +++ loss???

مشكلة تصنيع ولا الانتاج قل؟؟؟

If +loss →so , +Bone marrow activity

بعرفها ازاي من الـ CBC ؟؟

نعرفها عن طريق الـ Reticulocytic count

ودي عبارة عن RBCs مولودة النهاردة .... معظم المعامل مبتعملهاش

احنا عندنا في الطبيعي الـ bone marrow بيطلع اد اللي بتموت كل يوم اللي هوه 1-2 % من الـ total RBCs

في الـ pediatrics ممكن توصل 2.5 %

So , -if ↑ loss →↑ reticulocytic count

-if ↓ synthesis →↓reticulocytic count

نهاية محاضرة 1 - بداية محاضرة 2

IRON DEFECIENCY ANEMIA IDA

Written not clinical

Def,etiology, clinical pic.,investing,ttt,

DD في حصة أخرى

Definition :

- defective synthesis due to ↓ iron

هناخد كلمة عن الـ metabolism بتاع الـ iron

-Daily requirement →2-3mg/kg/day

-animal sources → افضل من النباتي

- المصدر النباتي بيكون so complex لدرجة ان الانزيمات بتاعتنا مبتقدرش تحولها للـ simple form عشان تمتص

← لذلك الشعب المصري هو الشعب الوحيد اللي بياكل فول كتير ورغم كده عنده IDA

- الاكل اللي بناكله يحتوي على FERRIC IRON يوصل للـ STOMACH ميقدرش الجسم ياخده فلازم يتحول الى FERROUS بواسطة HCL

ولذلك اي حاجة تزود الـ ACIDITY تزود الـ IRON ABSORPTION والعكس صحيح. هاام

- عندنا الاطفال بعضهم بياخد ARTIFICIAL MILK وبعضهم BREAST MILK وكلاهما فقير في الـ IRON

- But BREAST MILK → NUTRIANT in reaction so, NO CHANGE IN PH so , ALL IRON of it is absorbed

& ARTIFICIAL MILK→ALKALINE IN REACTION →DECREASE ACIDITY so,↓ ABSORPTION OF its IRON

- لو الطفل جاله نزلة برد واخد NSAID بيتعب المعده ← may ulcer ← فالامهات بتدي ANTACID بعد خافض الحرارة ← فنتوقع يجيله IDA

- المياه الغازيه الاطفال بتشربها بكثرة ← ALKALINE ←↓امتصاص الحديد ← may IDA

- ABSORPTION occur IN THE UPPER PART OF THE DUDENUM <ACIDIC part> →DEPENDANT ON a CARRIER PROT. <APOFERRITIN>→then CONVERTED TO FERRITIN →TO CARRIIER PROT IN BLOOD

NB. apoferritin + iron = Ferritin

→ Transferritin (ferittin in blood) → to stores in liver → لحين الحاجة إليه

.NB اكتر حاجة يقدر يخزنها الكبد لمدة ستة اشهر (منذ ولادة الطفل)

طاب ليه الحديد له بروتين يشيله ؟؟

لأنه لو ← FREE ← DEPOSITION in tissues ← HEMOSEDIROSIS

- ومش كده وبس دا لو دخل free جوا الـ duodenal cells يدمرها

من ساعة الولادة الطفل عنده stores كفاية لمدة 6 شهور ..

شفوي .. هام .. امتى نشوف IDA قبل 6 شهور ؟

1- if **PT:**

- الطفل بيكون الـ stores في اخر 3 شهور من الحمل (7,8,9) وبالتالي لو نزل في السابع ← الكمية المخزنة لا تكفيه ← مثلا تكفيه شهرين فقط called **PT**

2- or if **intrauterine growth retardation** IGR:

- أو عيل نزل 9 شهور FT بس وزنه اقل من 2.5 كيلو فبالتالي عنده كل حاجة صغيرة حتى الـ stores Called **intrauterine growth retardation**

3- **IDA of the mother** during pregnancy:

- لوالام عندها IDA اثناء الحمل (فاقد الشئ لا يعطيه) فما ادتلوش stores كفاية في اخر 3 شهور

شفوي .. يقولك common نشوفها بعد سن اد ايه ؟

- تقوله **بعد 6 شهور من الولادة**

← لانه بيعتمد على الـ breast فقط وهو ناقص في الـ iron فممكن ميقضيش احتياج العيل لانه كل يوم بياخد من الـ stores لان الـ breast ناقص فالـ stores حتفضل تعوض لحد 6 شهور.

← فننبه على الام انها تفطمه بداية من 6 شهور ← تديله حاجات فيها iron شوربه لحمه مثلا

- لو الام مش فاهمه او قالتلك نفطمه حسب الشرع بعد سنتين ← نقولها اه رضعيه لكن مش رضاعة فقط .

- لذلك لو عيل عنده 9 شهور وامه اشتكت من اعراض انيميا وعرفنا ان عنده انيميا نيجي نسألها ← تقولك مش باكله حاجة مع الرضاعة called DELAYed WEANING

CAUSES OF IDA

either

1.↓INTAKE:

1- as cow milk → not a good source of iron.

ملحوظة : الالبان اللي في السوق حسب سعرها ← الغالي فيه iron وغيره من الـ Vit. ← Called fortified milk
- أما الرخيص بيسموه unfortified

2.DELAYED WEANING

or

2 -↓absorption of iron

a.↑ alkalinity of the stomach (antacids + المياه الغازية)

b. the contents of the food:

ايه من المأكولات اللى يقلل الامتصاص؟؟

1-Tea → أكثر الشعوب اللي تشرب شاي المصريين وأكثرهم الطلبة

Tannic acid chemically react with iron preventing its absorption

2- phytate & oxalate → في السبانخ والطماطم

- السبانخ : الـ iron اللي فيها لا يمتص

- الطماطم : الأمهات تحب تدي العيل طماطم عشان يحمر

- Phytate ← موجود في قشرة الحبوب زي القمح والذرة ← تلاقي الأم طول الليل والنهار تاكل الواد بليلة او فيشار ← يمسكه في الـ iron ويمنعه امتصاصه

- طاب والسيريلاك وأشباهه ؟؟ ← منزوعة القشرة.

NB. Contents of food that ↑iron absorption

ايه اللى يزود الامتصاص؟؟

1. vit c as it ↑acidity of stomach (ascorpic acid)

2. protein

- لما تاخده ← بداية الـ digestion بتاعته عن طريق ← الـ pepsin اللي جاي من الـ pepsinogen عن طريق الـ HCL

- لذلك حضرتك اول ما تاكل بروتين ← المعدة تزود الـ HCL

3-↓ STORE as in

- pt or intrauterine growth retardation or IDA of mother زي ما قلنا

4- excess requirement

how?

- في مرحلة الـ adolescence (10- 15 سنة في البنات 12-17 في الولاد) ← بيحصل فيها RAPID RATE OF GROWTH ←(تجيب جزمة للعيل في العيد الصغير مينفعش يلبسها في العيد الكبير) ← فالمرحلة دي محتاجة 20 زيادة علشان تكاثر الخلايا

خمس اضعاف الطبيعي 5O →↑iron requirements

10-15 MG\KG

5- Excess loss of iron → ودي أهم الأسباب

- واحنا عارفين ان اكتر حاجة فيها iron الـ RBCs

So, 1- chronic blood loss as excess menistruation (not acute which lead to Hge shock)

2- attacks of epistaxis

3- anclystoma → 100 دودة → تاكل 50-100 cm of blood

4- hematuria

What is the Cow milk protein allergy ??

دا عيل عنده *sensitivity* ليها ← فاول ما ياخد لبن صناعي يعمله *inflm. Of wall of gut* ← اسهال ومغص زي الزنتاريا

Clinical manifestation of IDA:

- symptoms of anemia:

1- general symptoms → بتوع المرة اللي فاتت

2- specific symptoms:

1-anorexia: → مبقاش ياكل زي الأول

إيه العلاقة ؟؟ عندنا في الـ *brain* حاجة اسمها *fedding center* تدي أوامر فتخليك تبحث عن الأكل لانك جعان ← فالإشارات اللي بتطلع منها المسؤول عنها حاجة اسمها *cytochrome system* ← وأحد مكوناته الأساسية هو الـ *iron* ← فالإشارات حتقل فبالتالي مش حتدور علي الأكل.

2- Pica:

- أخصائيين التغذية عملوا ابحاث : ليه الشخص بيحب يا كل حاجة معينة وليه بعض الاشخاص ممكن يرجع لو شاف حاجة معينة ؟؟
اللي بيتحكم في كده ← عندنا الطفل الصغير بنقول لام أكليه صنف كل اسبوع ونشوف العيل حيتقبله ولا لأ ← وزودي عليه كل اسبوع صنف ←
ليه ؟؟ لان كل الحاجات اللي بياكلها بيبدأ يتكونلها *cycle in cytochrome system* ويبدأ يحبها
طاب افترضنا ان حاجة استفرغها ← تبدأ الـ *cycle* دي يحصلها *block* ← وعمره ما يطيقها
- هنا بقي تبدأ أجزاء من الـ *cytochrome system* تبني *abnormal signals* ← تخلي شهية العيل تتجه لأشياء غريبة وغير مقبولة زي الطين او الشباشب او التراب ← ظاهري اسمها *PICA*
- أول من لاحظها الناس بتوع النسا ← الوحم

إزاي تعرف ان كانت true PICA ولا pseudo PICA ؟؟

- من الطلبات المطلوبة ← اذا كانت الزوجة تطلب أشياء مقبولة ← بيسموها *pseudo pica* ← وده دلع زي التفاح مثلاً
- أما لو كانت بتاكل حاجات غريبة زي القلم مثلاً ← اسمها *true pica* ← ***mainly due to severe IDA***

Signs:

1-general signs. As before

2-specific signs.

1-red glaze tongue → محمر وبيلمع

2-spooning of the nails → atrophy

3-10-15% → ***spleenomegaly***

Investigations

1-CBC

1-anemia or not → Hb < 11 gm %

2-type → microcytic (MCV → < 60) hypochromic (MCH → < 26) anemia.

3-Cause:

→ *synthesis →↓retigulocytic count →even reched zero.*

2-bloodfilm : no abnormal cells

تعنى جاحات هامه كتير

3-serum iron or serum ferritin→

ده اللى ياكد التشخيص (مش مهم نحفظ الارقام)

4-iron binding capacity → ↑↑

وهي الـ free sites اللى على transferrin اللى ممكن تشيل iron

طاب ليه بتزيد وإزاي نقيسها ؟؟

- نفترض ان الـ transferrin عليه 3 اماكن ← فأنا كشخص طبيعي عندي مكانين مشغولين ومكان فاضى لانه عمره مايبقى Fully saturated
- لو جيت قست الـ serum iron هيطلع مثلا اتنين (ماسكين في مكانين من الـ transferrine) والـ iron binding capacity هيطلع واحد (اي ... مكان واحد فقط فاضي علي الـ transferrine .)
- نفترض واحد بقى عنده iron كتير فالـ transferrin بقى saturated ← فالـ iron بقى 3 والـ iron binding capacity بقت zero
- فلو شخص عنده IDA فالـ iron عنده قليل مثلا واحد .. فالـ iron binding capacity بقت 2 حد فاهم حاجة ؟

م الاخر العلاقة عكسية بين الـ serum iron والـ IBC

5- protoporphyin inside RBCs → ↑↑

قلنا الـ heam بيتكون من ← iron + protoprophyrin ← هنا الـ iron قليل والـ BM بيصنع protoporphyin

ولو قسنا الـ free protoporphyin هنلاقيه عالي جوا الـ RBCs **مش كل المعامل بتعملها**

6- investigation of the cause as: stool analysis

نهاية محاضرة 2 - بداية محاضرة 4 (محاضرة ٣ فيها megaloplastic anemia ودي محذوفة عندنا)

Q enmurate cause of microcytic hypochromic anemia , discuss diagnosis of one of them ?

او يقولك ولد عنده 3 سنين وجالى بالـ manfistation of anemia وهيحكيلى قصه تدل عليها ويقولي شاكك في ايه

Or discuss D.D ?? تعالوا نشوف حنجاوب عليه ازاي

1- iron deficiency anemia *

2- thalassemias *

3- lead poisoning

4- sidroplastic anemia

- كل واحده اكتب ايه اللى يشخصها لو كان السؤال D.D

حنمسك واحدة واحدة ...

1- I.D.A

- ↓↓retics
- blood film → no abnormal cells
- ↓serum iron & ↑ iron binding capacity

اقدر احلف بالاربع حاجات دوول

2- thalassemia:

- ↑ retics → loss عاليه عشان فى
- blood film → bizar shaped RBCs غير طبيعيه and anisocytosis واحجامها مختلفة

-Hb.electrophoresis → Hb.F

3- lead poisoning:

-Blood film :lead deposites inside RBCs

4- sidroplastic anemia → sidroplastic cells In blood film

TTT of IDA

1- prevention:

1- antenatal iron therapy يبدأ من قسم النسا بـ

- فى الثلاثه الاشهر الاخيره فى الحمل iron therapy عشان العيل يسحب stores

2- proper breast feeding:

- اولماينزل ←زائره صحيه من الوحدة الصحية تقولها على حاجات من ضمنها تنصح بالـ breast feeding

3- proper weaning:

- تبدأ تدخل الاكل للعيل من الشهر السادس واهم حاجه كبده فراخ مسلوقه وشوربه لحمه مثلا

4- iron supplementation if PT:

-لو الزائره الصحيه لقيته PT او IGR ← تقولها تيجى بعد شهرين وتديله iron supplementation (دول بس اللى نديهم قبل الشهر السادس)

2- curative

1-ttt of underlaying cause:

- As ttt of ancylstoma , bilharzia ,oephgeal varices
- fortified milk if cow milk

لازم اعالج السبب عشان العلاج يجيب نتيجة والا يبقى معملناش حاجة

2- iron therapy oral or parental

1- parenetearal :

الـ *parenteral* لايفضل لانه ليه مشاكل: زي

1- اخطرهم anaphylaxis

2- وكمان مكان الحقن بيعمل hyper pigmentaion 3- وكمان الاخطر ← ؟؟؟؟؟؟؟؟

طاب ليه مكتوب فى الكتب ما دام هو خطير كده ؟؟

لظروف خاصه مثلا العيل اللى عنده severe gastritis ميستحملوش الـ oral فنديهم partenteral لحد لما نعالج الـ gastritis وبعدين نديله oral iron

2-oral: سيبك من المسميات

- dose 6mg/kg/day actually absorbed

كميه الـ iron اللى انا عاوزها توصل للعيل اهم حاجه الـ elemental اللى هيمتص منهم وده اللى بحسب عليه

- لما تيجى تكتب الجرعه فى ادويه الاطفال لازم تكتبها بالسم لكن للاسف عندنا تحسب بالملعقة لذلك لو مندوب قالك الجرعه ملعقة 3 مرات يوميا هزأه بس بالذوق .... وتفاجي ان بعض الدكاترة بتاخد ثقافتها من المناديب

فتقولها مثلا تديله 4سم 3 مرات يوميا هتقولك ازاي ده !!! قولها فى سرنجه فى الصيدليه شيلى السن وخدى من الزجاجه

وتقولك امتى ؟؟؟ على معده فاضيه ولا مليانه ؟؟ قولها مابين الوجبات inbetween meals

طب اخد لجد امتى ؟؟

- اولا انا عاوز اشوف العيل هيستجيب للجرعه دى ولا لا لذلك عاوز حضرتك تعمليلى بعد 72 ساعه *reticulocytic count* فقط لاغير ← لوكانت وهي عندَك 0.1 ولقتها بعد 3 ايام 0.5 يبقى رفعت

تقولك اجيلك امتى ؟؟ هقولها مش محتاجه تيجى اعملى *Hb* كل اسبوعين وبلغينى بيه .

- مثلا لقيته 9.5 بعد ماكان 9 وكمان اسبوعين بقا 11 وعشان هو 3 سنين نقولها خدى كمان اسبوعين نوصله لـ 13 وبكده خلاص وصلت للي أنا عاوزه اللى هو من 12 الى 14 هقوله استمرى على كده من 4 الى 6 اسابيع على الرغم من انه بقا كويس عشان نملا الـ *stores* اللى عنده

- common side effect

عشان ميتقلهاش كل ده من الدوا اللى الدكتور قالهولك اوعى انت اللى تقولها كده وتنزل باخلاقك وتدى ذنب فى اصحابك خليك حكيم

- فنقولها احيانا يعمل مغص وهتلاحظى ان لون ال *stool* بقا *dark stool* لانه لون الـ *iron* لان مش كله بيمتص وكمان هتلاقى بؤه غامق من الـ *iron*

3- packed RBCs when ?

فى الاحوال الاتيه :

1-Hb 6mg% or less

- لانه اقصى *level* قد يستحمل الـ *heart* لو اقل يدخل فى *HF anemic* ويموت منك

- عاوز ارفعها من 6 الى 10 وبعدين نبدأ بالـ *iron* مفيش حاجه اسمها اصبرى ع العلاج وهو هيرفع لوحده لو اقل من 6

2- if anemic HF → متسبوووووووش

3- surgical emergency

مثلاً حاله *acute abdomen* ولقو عنده *acute apendcitis* الجراح يبعت للتخدير لقى عنده *pallor* عمله *CBC* لقى الـ*Hb 8 mg%* .. ده ميتخدرش ولو اتخدر مش هيقوم اديله دم و ادخل اعمل الجراحه .... وبكده خلص الـ *ttt*

Haemolytic anemia

Def :

anemia due to short of life span of RBCs normaly 120 days

ولو اصبحت 119 يوم ينطبق عليها التعريف

ولذلك ممكن تتسال فى الشفوى ايه *diagnostic investigation of haemolytic anemia ?????????*

الاجابه قيس الـ *life span* ..ازاى؟؟؟؟؟؟؟؟؟

تاخد الـ *reticulocytes* وتحط عليها *radio isotopes* يعلمه .. ويحقنها تانى فى البنى ادم وبشوفها اختفت بعد كام يوم لو مثلا 15 يوم يبقى عنده *haemolytic anemia*

-افترضنا مثلا لقيته 60 يوم (قلت الـ *life span* للنص) يبقى الخلايا تعانى من *hypoxia* ← الخلايا تطلع *erythpiotin*

تطلع الضعف *reticulocyte* ↑ → *stem cell activity 2 time* ↑

عوضت اللى اتكسر فالشخص مش يشتكى من حاجه

-طاب افترض مثلا ان عمرها 30 يوم قلت الـ *life span* للربع ← *hypoxia* ←يزود الـ *action* بتاع الـ*BM* 4 اضعاف الـ *normal* ← عوض الى اتكسر فلا يشتكى من حاجه

- ولو 15 يوم ← يشتغل 8 اضعاف الـ *normal* عوضت برضو

- بعدها يقولك الـ *BM* اقصى حاجه اعوضها 8 مرات ... ولو قلت عن 15 بساعه واحده مقدرش اعوض

So, clinical present only if life span decrease blow 15 dayes

Causes (etiology)

1- intrinsic cause = Corpuscular cause

- Problem in RBCs نفسها

1- Acquired :·

- As malaria → merosoite → enter RBCs →RBCS فيفرقع الـ 8 ينقسم لحد ما يبقي

2- Hereditary :·

- Cell membrane→ Spherocytosis الاهم
- Hb →abnormal :· Either Quantity → Thalassemias or Qualitaty → Sickle cell anemia
- Enzymes → G6PD deficiency or pyruvatite kinase deficiency·

2- Exra-corpuscular = extrinsic cause

1- Toxins = non - immune cause

- Snak poisons
- Endogenous toxine (sever infection or DIC)

2 - Antibodies هى اللى تتكسر → immune cause

- Transplacental زى ايه ؟؟؟

→ Rh incompatibility or ABO incompatibility

- By blood transfusion → لو انا فصيلتى → B → وخدت دم فصيلته → O → in which serum contain Anti-B →

←هيكسر بس بنسبه مش كبيره .... وده عكس ما الناس معتقدة ان الـ O معطي عام

- Autoimmune → Antibodies against RBCs

either Isolated (aginst RBCs only) Or aginst all systems as :· SLE

سؤال مهم Enumerate 3 different types of anemia caused by 3 diff· parasites ?			
1- Ancylstoma	2- malaria→ hemolytic anemia	3-.............	4- megaloblastic anemia

Classification of H. anemia

1- Acute:

- Intravascular haemolysis → اتكسر داخل الـ → blood vs· → as toxins & antibodies (G6PD→ intravascular)
- Intacorpuscular → malaria

2- Chronic : (inside the spleen → Extravascular)

→ thalassemia, sickle cell anemia & spherocytosis

G6PD

مقدمة:

- المشكله ان الانزيم glucose 6 phosphate dehydrogenase مش موجود ·

طاب ايه دوره ؟؟؟؟

- عندنا نتيجة الميتابولزم بتاع حاجات كتيره يطلع الـ Free O2 radicles (H2O2 or O3)
- مشكلتها انها تعمل lipolysis of fat و الـ cell membrane بتاع الـ RBCs عباره عن lipoprotein فلو قابلتها تكسرها
- فالـ RBCs تحمى نفسها فتطلع H2 تمسك فيه الـ O و تعمل H2O او O2 في حالة (O3)
- الـ H2 متشال ع الـ reduced glutathion في الـ RBCs
- الـ H2 جاي من الـ NADPH اللى جايه من الـ Hexose monophosphate pathway

اللي تاخذ الـ *glucose* و عن طريق انزيم معين يتحول الى *glucose-6-phosphate* اللي يتحول عن طريق الـ *G6PD* الى *6-phsphoglucose*

والتفاعل ده بيطلعلى *H2* اللى بيتشال علي الـ *NADP* اللى يديه للـ *glutathion* اللى يديه للـ *cell membrane*

- وبالتالى لو مش عندى الانزيم مش عندى دفاع فلو تعرضت للـ *free radicles* ← يحصل *acute hemolysis (intravascular)*

- الـ *free radicles* جات منين ؟؟؟؟

1- البقوليات :. اى حاجه لها فصين (لب - فول - سودانى - عدس - حمص - ....)

- اكترها الفول (مدمس - حراتى - نابت)احنا عندنا الـ *free radicle* تتكسر بالـ *heat* لذلك الاخطر حراتى يليه نابت يليهم المدمس اقلهم خطرا

2-*Drugs* :. كل ادويه خافضات الحرارة عدا الباراسيتامول. (فلو عنده *G6PDD* اوعى تديله غير باراسيتامول)

كل هذه الادوية ممنوعة ← Also, Sulphonamides , Cloramphnecole & *Antimalarial drugs*

3-الروائح :. النفتالين - المبيدات الحشرية كلها

و لذلك عندنا موسيمين ف السنة يجيلهم *attack of haemolysis* ← الربيع + اوائل الشتاء (النفتالين) عشان هدوم الشتاء لما تتغسل

نهاية محاضرة 4 - بداية محاضرة 5

- لو واحد عنده *G6PDD* هيحصله *destruction to cell membrane of RBCs*

Causes of G6PDD :.

(X-linked receissive gene defect)

- الانزيم دا المسؤل عن تصنيعه جين علي الـ *X chromosom* الجين دا *receissive gen*

- معظم الـ *general of population* يبقى عندهم المسؤل عن الـ *Enzyme synthesis* ← *Called type B+* ← موجود في اغلب الناس

-لكن الـ black races مختلف اسم الجين عندهم *type A+* .وحنفهم لما نوصل للـ *genetics*

-المشكله ف الناس دول عندهم هذا الجين غير موجود *delated gene* ← *A -* او *B-* الكلام دا مهم عشان الـ *MCQ*

- هناخد بعد كدا ان اى جين ع الـ *x* يكون *common* ف الـ *male*

← ليه؟؟ لان الـ *male* ← *Xy* و الـ *female* ← *Xx*

←احنا بنقول الجين موجود علي الـ *X* والـ *male* عنده *X* واحده فلو افترضنا اننا شيلنا الجين من ع الـ *X* ← الولد يبقى معندوش اى جين فبالتالي ميقدرش يصنع الانزيم لكن البنت عندها جين اخر علي الـ *X* التانية فتقدر تصنع الانزيم (الـ *X* التانيه غطتها)

← يحدث ف الـ *female* لو الجين التانى مش موجود.

clincal picture

1-history of exposure to oxidizing agent that relase free radicles.

- الام هتقولى كان اكل فول او واخد دواء او دواء فيه صبغة او واخد كلورامفنيكول او اتعرض لروائح ....الخ

او مع الـ *infection* يطلع منه *free o2 radicles*

- لما الـ *RBCs* فرقعت طلع منها الـ *Hb* اللى بقى *free* ← المشكلة لما يكون عندى حاجه *intra-cellular* وتطلع تبقى *extacelluar* يبقي لها *pyrogenic effect*

2- so, fever & rigors:

- الام تلاحظ ان الولد يجيله *fever & rigors* فيترعش من كتر السخونيه

3- manifestations of anemia :

-الـ *RBCs* بتاعته اتكسرت بدأت تظهر ع الولد *manifistation of anemia* لونه مخطوف *sever pallor*

صداع - مش قادر يقوم .... حاجه ظهرت مرة واحدة عشان *acute*

4- jaundice

- عندنا الـ Hb الـ molecular weghite (M.W) بتاعه صغير فلما يبقى free ممكن يعدى من الـ gloumeruli ممكن يعمل acute renal failure فربنا سبحانه و تعالى حمانا عن طريق plasma proteins لها high M.W طالعه من الـ liver تتفاعل مع الـ Hb فتحميني من انه يطلع من الـ kidney ويعمل acute tubular necrosis (هذا الـ plasma protein لا يظهر اصلا في الـ urine لانه High (M.W

-الانواع دى من الـ plasma protein اسمائهم:

1- hapatoglobine

2- hemopectin

- both macroprotein take Hb و يمنعوا نزوله ف الـ kedney

- المشكله انهم لازم يعدوا ع الـ spleen اللي بيفحص كل حاجه بتعدى فيه فيكسر الـ Hb و اللي ماسك فيه (2&1) لان الـ Hb is very toxic

-الـ Hb لما يتكسر يحلله الى globine & haeme و في النهايه يطلعلي الـ indirect bilirubine اللي هو fat soluble الـ liver مسؤله تخلصنى منه تحوله الى direct اللي بينزل ف الـ bile

- لكن احيانا كميه الـ indirect اكترمن حمل الـ liver فيبدأ يزيد و تبقى عين الواد صفرا (indirect)

5- lion pain:

- حتى الان الامور مسيطر عليها لكن احيانا تكون كميه الـ free O2 كتيره أوى فالـ Hb يكون كتير يخلص الـ (2&1) فهيمشى الزيادة free في الدم ← يروح للـ kidney يعمل chemical tubular necrosis

-العيان يحس بيه so early يصرخ من loin pain اللي بيبقى bilateral ممكن يبقي unilateral في حالة واحدة بس .. لو عنده كلية واحدة

6- red color urine :

- الـ Hb لما ينزل في الـ urine ← Hburia ← الـ Hb لونه أحمر فالبول يحمر .

7- More in male than female :

في الشفوي:

يقولك جالك ولد عنده مثلا سنه الأم بتقول فجأه بقي عنده , high grade fever ,pallor ,jaundice والولد irritable (يعني عنده pain) مش مخليه يعرف يعمل أي activity و البامبرز الميه اللي نازله حمرا تفكر في إيه ؟؟

الإجابه : أفكر في حاجتين

1- G6PD

2- urinary tract infection →pyelonephritis →hematuria

يسألك تفرق ازاي .؟؟

أقوله Abdominal Examination

NB: في العيال علشان أعرف مكان الـ pain بحط إيدي عليه فبلاقي ان العياط بيزيد

← فلو أنا بفحص ← حلاقي عنده tender kidney ← الولد يصرخ bilateral ← G6PDD

- لكن لو unilateral يبقي acute pyelonephritis

- وممكن G6PD لو عنده one kidney

يقولك ازاي تفرق بينهم لو عنده كلية واحدة ؟؟

حقول الأم حطي البول في أنبوبه ← وبص عليه لو لقيتيه شفاف بص عليه في النور ← Hb uria ← دايب في المية (شفاف)

لكن في الـ ← خلايا ←حلاقيه opaque

Investigation :

1- CBC →

- Hb < 11 gm%
- MCB ,MCV = normal → So, normocytic normochromic → as other RBCs are normal.
- RBCs → more erytropoitine → reticulocyte → So, retics ++
- Blood film → مش عليكو

2- Urine analysis: Hb uria

3- Haptoglopine & Hemopectine → قيسهم تلاقيهم واطيين

4- ↑ indirect bilirubine قيسه

- أي حاجه intra vascular Hemolysis تعمل الكلام اللي فات ده كله

امال إيه الـ diagnostic ⁉️ ← قيس الـ Enzyme

6- G6PD Enz. Level : **(DIAGNOSTIC)**

لازم نقيسه بعد الـ attack ← علي الأقل بـ 6 أسابيع لأنه ممكن يكون واخد دم (كعلاج يعني)

Complications :

كان مثلاً Hb14 gm % ← وبقى Hb 7 gm % ← فدي حاجه acute خالص ← ممكن يموت مني

1- anemic HF

2- acute renal failure

3- complications of Bl. Transfusion :

- واكل قدرة فول مثلا ← فالـ HB قول مثلا وصل 5gm% ← هتديله دم بسرعة بدون ما تحلله ← فمعرض يجيله اي infection زي ← Hepatits & HIV

ttt :

- أول حاجه مش عايزه يموت ← فابعت يحضروا دم وبعدين :

1- Avoid precipitating factors→ أوقف الحاجات اللي بتكسر + ttt of infection

2- Packed RBCs → علقه دم →
خايف من anaemic HF

3- Washing of the kidney → ادي محاليل → لاني خايف من → acute tubular necrosis

طيب ما انت كده بتعمل hypervolemia ⁇

لأ , مانا بديله lasix علشان ينزل المحاليل دي في البول → ↑uine output → washing of the kidney

سؤال شفوي: If patient with malaria & G6PD تعمل إيه ⁇

جـ/ العيال دول ميجيلهمش ملاريا أصلا .. ليه؟؟؟ لأن الـ merzoite علشان يعيش جو الـ RBCs ← بيعيش علي الـ pentose pathway ← فبالتالي مش هيقدر يعيش جو الـ RBCs ... **امال ليه مكتوب انه ممنوع هنا ؟؟؟** المقصود هنا الـ immunomodulators antimalarial ← في الناس اللي عندهم collagen disease

- عندنا حاجه غريبه اكتشفها واحد هندي ← ان عيال كتير بيأكلو بقوليات و عندهم G6PD ← ومع ذلك لا يتأثرو ← مبيجيلهومش Favism ؟؟؟

Theories: ← منها ان الفول محتاج certain Enzymes علشان يحصلها metabolism وتطلع الـ free O2 radicles ← لو مش موجود (وده في عيال كتير) فياكل فول وميحصلوش Hemolysis

لذلك المقوله الشهيره: أي واحد ياكل فول و يجيله Hemolysis (Favism) بيقي عنده G6PD. D لكن مش أي حد عنده G6PD. D بيقي عنده Favism

- لو انبسط يتصاعد معاك في الأسئله ← فيقولك جالي ولد عنده يدوب 7 شهور ويدوب بدأ يأكل ← فجابيين فول الصبح ← فكل فول معاهم فحصل له كذا وكذا....ويحكيلك اعراض الـ favism . تفكر في إيه ؟؟

جـ: أفكر في G6PD. D طاب تعمل له إيه؟؟ جـ: أعمل له كذا وكذا ..

طيب وإيه الـ Diagnostic ؟؟؟ جـ: Enzyme assay .. يقولك أنا عملت كده وفوجئت ان النتيجه normal

- أول حاجه اقوله المفروض كنت تستني 6 أسابيع ← يقولك استنيت و عملت التحليل طلع normal

- فأقوله جايز المعمل مضروب غيرّه ← يقولك فعلا أنا شكيت وغيرته وودينه لمعمل نضيف وطلع normal

- اقوله يبقي ممكن تكون الـ NADP ناقصه ← يقولك فكرت ولقيته normal

- أقوله قيس الـ glutathione يقولك برافو عليك عملتها ولقيته ناقص ..

Chronic hemolytic anemia

1- c/p in general 2- investigation (both → diagnosis)

في البداية : لازم اعرف فكرة عن الـ life cycle of RBCs

- المفروض انها طالعة من الـ BM وبتعيش 120 يوم ← وبعدها يبدأ يحصل تغيرات في الـ cell membrane فشكلها يتغير ← تخليها لما تمر في الـ spleen تتحبس جوا

ليييه ؟؟ ← لانه عبارة عن channels ماشية بمقاسات معينة فالخلايا اللي مش طبيعية تحبسها (حجمها أكبر من الممر) والـ phagocytic cells تطلع وتتخلص منها ← تدينى Heme (اللي هو عبارة عن protoporphyrin + iron)

- Protoporphyrin → indirect billirubin → fat solube → liver → change to direct → then excreted with bile → to GIT → bact. Floora → change it to sterchobillinogen (colorless) → معظمه ينزل لل stool → oxidation in GIT → sterchobillin → give the stool its brown color

- وكمية من الـ sterchobillinogen (water soluble) توصل عن طريق الـ portal للدم ومنه الي الـ kidney ← urobillinogen (colorless also)

ماذا يحدث في الـ chronic hemolytic anemia ؟؟؟

RBCs تتكسر كل 10- 12 يـوم ← ↓RBCs ← الـ BM يشتغل ويعوض 8 مرات فقط ← لو اتكسر اكتر تظهر الأعراض اللي عارفينها

Clinical manifestations:

1- anemia not responds to hematinics

- الأم ودته لدكتور لقي انيميا ادالها حديد (مقوي للدم) (hematinics) الأم جات بعدها قالتلك الواد بيبهت يوم عن يوم بالرغم اني بديله علاجه ← شويتين اداها B12 & folic acid ← برضو ما اتحسنش ودي بنسميها ← anemia not responds to hematinics

2- history of frequent blood transfusion

3- spleen enlargement:

- الـ spleen بتاعي مثلاً بيكسر 100.000 من الـ RBCs ودي اللي وصلت 120 يوم ودا الطبيعي.

- هنا وصلت 500.000 الي الـ spleen لذلك ← spleen enalrgment

← بطن الواد بتكبر او حاجة ناشفة في بطنه او لو كبير يقولك تقل في جنبي الشمال

4- ↑↑ indirect billrubin → with no compensation by liver (which compensate only 4 times as normal)

مثلا .. يشيل 400.00 لكن الـ 100.000 الزيادة ميقدرش ← الجزء ده يتراكم ← عنيه تصفر ← لا يلاحَظ) الدكتور فقط يعرفه وهو بيفحص) ← **mild jaundice** ← لان الـ liver شال معظمه

امتى تلاقي الصفار يزيد ؟؟ severe jaundice ؟؟

- لو الـ liver اضرب او عنده مشكلة في الـ biliary system

5- hepatomegaly ← وعشان الـ liver شغال 6 مرات اد الـ normal يجيله

ملاحظين ان الـ spleen كبر الاول ثم الـ liver فالعيان ده يجيله الاتنين او الـ spleen فقط

6- also, dark stool → due to more sterchobillin (mother complaint)

الام ملاحظاه انه غير اخواته لكن هو مش حيلاحظه

7- but urine is normal

8- mongoloid features or thalassemic features:

- سنين طويله الـ BM شغال 8 مرات اد الـ normal فالـ marrow cavity تكبر في:

- In skull , prominent upper jaw (so, widely separated teeth) **but** lower jaw → contain white marrow (مبتشتغلش)

Also , prominent zygoma

على بعض بيسموها mongoloid features ← لوجود وجه شبه بينهم

او يسموها tahalssemic features ← عشان الـ thalassemia أشهر الانواع

- تغيرات العظام تحصل آخر حاجة.

9- family history:

- عشان غالباً genetic

Investigations

1-CBC :

normocytic normochromic Except Thalassemeia → mictocytic hypochromic + ↑↑ Reticeulocytes

2- Bl. Film

- spherical shaped RBCs → spherocytosis
- or sickle shaped RBCs. → sickle cell anemeia
- or anisocytosis & target cells. → thalassemia

3- ↑↑serum iron يتكسر بزيادة + وبالتبعية↓ ↓ IBG

4- indirect billrubin

→ مش عالي اوي→ not > 5 mg/dl (due to liver compensation)

5- stool analysis → sterchobillin.

6- urine analysis → urobillinogen.

7- X - Rays → هنقولها في وقتها

نهاية محاضرة 5 - بداية محاضرة 6

Complications of chronic hemolytic anemeia :

1- complications of Bl. Transfusion : هاااام جدا

- طول عمره بياخد دم فغالبا حيحصله مشاكل اهمها ← Hepatits & HIV

2- spleenomegaly & **Hyperspleenism**:

- احنا عندنا الـ spleen عبارة عن فلتر فيه channels لها مقاسات معينة بحيث متعديش غير الـ normal cells

1- ↓ RBCs:

- هنا الـ RBCs شكلها غريب ← فمتقدرش تعدي ← تتحشر في الـ trabecule فتيجي الـ phagocytic cells تكسرها وتاكلها فتكبر(حجم وليس عدد) ← وبالتالي الـ spleen كمان يكبر ← سنة عن سنة عمال يكبر ويضغط علي الـ channels فتضييق أكتر واكتر فبالتالي بعض الـ normal cells مش حتعدي فتتحشر وتتكسر ← فالـ spleen حيكسر الـ normal RBCs والـ abnormal RBCs بدوون تمييز
- فالأم تلاحظ ان الـ frequency بتاع الـ blood transfusion زاد ← الأول كان يحتاج كيس دم كل شهر أو شهرين وبعدين بقي كل اسبوعين ودلوقتي مرة او اتنين في الاسبوع.
- واحنا عارفين ان اكبر خلايا الدم هي الـ RBCs فبالتالي هي اول حاجة تتكسر.
- وبعدين تضيق الـ channels اكتر واكتر ← فالـ cells اللي حجمها اصغر من الـ RBCs تبدأ تتحشر هي كمان :

2-↓ platlet → thrombocytopenia

3- ↓ WBCs → ↑ infections

والي حصل ده حاجة خطيرة جدا بيسموها _Hyperspleenism_

NB. Pancytopenia → تحصل متاخرة اوي→ Hyperspleenism مش شرط في بداية الـ

3-traumatic rupture spleen :

- احنا عندنا الـ liver والـ spleen في العادي متغطيين تحت الـ diaphragm بالـ thoracic cage
- فالـ liver مبينش منه غير واحد او اتنين سم فقط .... وده عشان الحماية
- هنا بقي الـ spleen كبر اوي (تقريبا 3 مرات اد الـ normal) ← أحسه عند الـ costal margin ← just felt.
- او ممكن كمان يكبر ويوصل للـ umbilicus (7-10 سم تحت الـ costal margin) ← وكده بقي ورا الـ abdominal wall فأي حاجة تخبطه ممكن يفرقع
- الكلام ده غالبا يحصل في الأطفال لان حركته سريعة ← فمثلا ممكن يخبط في حرف الكنبة او هو وبيلعب مع اصحابه في المدرسة

4-Hemosidrosis :

- ↑ serum iron → full saturation of transferrin → ↑ free iron which is very toxic → destroy endoplasmic reticulum of cells.

- manifestations : يترسب في أماكن كتييير جدا

1- pituitary: → يقلل كل هرموناتها

Pan-hypopituitarism ↓ (GH,TSH,LH,ACTH)

2- Heart → deposition in cardiac muscle → يدمرها

- فلو افترضنا كان عندي مليون fibers ← فبعد سنة مثلاً يقلوا يبقوا 900 الف وهكذا ← كل سنة تقل عن اللي قبلها ← لحد ما نوصل لدرجة ان العدد الموجود مش قادر يقوم بالشغل ← cardiomyopathy & H.F.

3- phagocytic cells of spleen → يكبرها أكتر

- cells of liver → تكبر اكتر

4- pancreas → deposition in islet cells of it →

واحنا عارفين انه بيساعد علي دخول الجلوكوز للخلية وكمان يساعد الميتابولزم بتاعه → الانسولين يقل

فالعيان ده يجيله DM

مش كده وبس ده كمان ممكن يدمر الـ insulin receptors ← insulin resistance ← DM (as type 2 DM)

5- gonadal cells

- يترسب في الـ testis فيدمرها ← delayed puberty ← also, 1ry infertility
- ممكن كمان يعمل ← 2ry infertility ← due to ↓ LH & ↓ ACTH

6- skin → (يسود) سنة عن سنة يغمق

- علشان اميزه من السواد بتاع الـ sun ← لو من الشمس حنلاقيه في الـ Exposed areas
اما في الـ hemosidrosis ← في كل الجسم - وكمان اكتر في الـ L.L ليييييه ؟؟
لانه بيترسب في الحتت اللي فيها stagnant blood أكتر
- مشكلته كمان انه لما بيترسب في الجلد بيعمل necrosis في خلايا الجلد ← فتعمل ulcers أكتر في الـ L.L
التفسير التاني للـ ulcers انه نتيجة الـ itching sensation ← لانه بياثر علي الهستامين

5- gall stones:

- الـ liver كبرت 6 مرات اد الـ normal
← يزود الـ viscosity of blood يعمل biliary stasis (gall stones) ← لان الكثافه عاليه
may cause cholecystitis (acute or chronic)

6- heart failure due to

1-iron (haemosidrosos)→ iron deposits in heart ms.
2-anemia→ anemic HF
3-Repeated infection → toxic myocarditis.

7- crisis:

ما معناها ؟؟
Another type of anemia with it and include :

1- megaloplastic crisis

نبص على ال B.M. ← شغال 8 مرات زى الطبيعي← محتاج requirements كتيره جدا
مش هيحتاج iron ولا B12
لكن هيحتاج **folic acid** لذلك هيخلص الـ stores في اسبوع لذلك لو ما اخدهاش كل اسبوع يجيله **megaloplastic crisis**
Here pancytopnea → وده تانى سبب للـ pancytopnea

2- aplastic anemia

وكمان ممكن ال B.M. تلاقيه تعب او اى infection تاثر عليه
وهنا كمان تالت سبب للـ pancytopnea

3- hyper - hemolytic crisis

نفترض ان واحد عنده thalassemia وعنده كمان ← G6PDD ← واكل فول ← favism
دمر الـ RBCs ← acute on top of chronic

4- hemolytic crisis

واحد مثلا عنده thalassemia وجاله infection as tonsillitis مثلا ←البكتريا لما تعدّى على الـ spleen ← الـ phagocytic function تزيد ← فتاكلها
transient hyper-function of spleen
دا هياكل كمان الـ normal cells ← تزيد الـ anemia

8- Repeated infection

ليه العيان دا عرضه ليها ؟؟

1- ↓↓WBCs (with pancytopenia)

due to (1) hypersplenism, (2) aplstic anemia, (3) megaloplastic crisis.

2- LSHF → pulmonary congestion → repeated infections of the lung.

3- ↑incidence with capsulated organisms:

لو واحد جاله hypersplenism ← بنخلص منه بـ ← splenectomy بعد كدا العيان ده معرض يجيله اى infection ← with capsulated organisms

زى pneumococci, H.influnza, meningococci, salmonella, ...etc

↑incidence with capsulated organisms

ليييييييه ؟؟

لان الـ phagocytosis اول خطوه فيه اسمها الـ chemotaxis والتانيه اسمها cell migration والتالته تمسكه والرابعه تبلعه وبعد كدا digestive enzymes cause intracellular killing

وجدوا ان الـ capsulated organisms ← resist phagocytosis **ليـــه ؟؟؟؟**

لان الـ capsulated organisms ملهاش مكان محدد ← كل ما تيجى اخباريه بمكانها ← تتحرك الـ phagocytic cells مش بتلاقيها فى المكان

ليـــه ؟؟ لان الـ capsule is very smooth ← مبيلزقش فى حاجه ← يديله حريه فى الحركه

المشكله التانيه ← بيزفلط منها ومبتعرفش تمسكه

طب ايه الحل ؟؟ ← الـ spleen يطلع نوع من الـ opsonins- ← glue like materials ← لها قابليه للـ capsulated organisms

حددت اقامة الـ organism--> فتوصل الـ phagocytes تلاقيه فى مكانه مااتحركش (فكرة لزق الفئران)

فبعد ما نشيل ال spleen العمليه دى كلها مش هتكون موجوده.

9- Pathological fracture.

- الـ physiological fracture--> نتيجة **expected truma**

- لكن الـ pathological fracture ← **non expected trauma**

متال واحد وقع بقشرة موزه كسرت رجله (الطبيعي علشان رجله تتكسر لازم يقع من الدور التانى)

- هنا بقى الـ cortex رفيعه عشان ال medulla واسعه **فاقل truma تعمل كسر.**

10- stunted growth. **(قصيرين ليـــه؟؟؟؟)**

1- Endocrinal:

1- ↓G.H.

2- ↓somatomedins due to ↓G.H.

as G.H. →يروح الكبد→somatomedins.

3- (↓T3 & T4) hypothyroidism

4- also ↓insulin → D.M.

NB. G.H. need somatomedins → بتاعه receptors تعرفه على الـ

2- Anemia → No good oxygenation.

3- Chronic toxaemia .

4- Pathological fracture.

Treatment of hemolytic anemia

العيال دي مشكلتهم ان الـ B.M. بيطلع RBCs مش طبيعيه فبتتكسر فى الـ spleen لذلك الحل الامثل هو bone marrow transplantation ولكنه مكلف جدا ونسبة الـ failure فيه عاليه جداً.

لذلك ، لحين توفر هذا الحل نعمل الآتي :

1- Packed RBCs:

عايش على الدم بصفه مستمره

Rules:

1- Ordinary transfusion (فى البلاد الفقيره)

بيقولوا متاخدش دم الا لو وصل الـ Hb 6 او اقل من 6 ← عشان ميدخلش فى H.F. ← عشان ميموتش (يعني يا دوبك حافظ عليه عايش)

ليه البخل دا ؟؟ يقولك انه ← لو خد دم كتير ← هيتكسر ← هيطلع iron ← ممكن يحصل hemosidrosis فاحنا بـ ↓it's incidence

تعالوا نشوف ايه المقابل :

وفى مقابل كدا ← كوارث حصلت ← الواد عايش بـ Hb قليل 6-8 تقريباً ونتيجة ده :

١- الواد فى المدرسه ← بعد الحصه الاولى مش شايف قدامه ← يتاخر في الدراسة ... اخره دبلوم او يخرج بدرى من التعليم .

٢-كمان طول الوقت عنده anemia فالـ B.M. شغـــــال على اخره—واحنا عارفين انه موجود في الـ medulla بتاعت الـ bone فيكبر ويبوظلي شكل العظم ← dysmorphic features ← تبان علي الواد من بره ← تدمره نفسيا.

يبقي انا حافظت عليه من الـ hemosidrosis وفي المقابل اخرته في التعليم ودمرته نفسياً

2- Hypertransfusion. (الدول المتقدمه)

يقولك انا مش عاوز العيان بتاعي الـ anemia تنقصه -->اول ما تقل عن 11 ادبله دم ---> فطول الوقت الواد مش عنده anemia واعالج الـhemosedrosis اللي ممكن تحصل وفي المقابل الـ mentality كويسه ومبوظتش شكله ونفسيته احسن.

3- Supertransfusion. (الامريكان)

لو اقل من او يساوى 12mg ادبله دم (حســــــــره علينـــــــا ☺)

2- Folic acid :

لان الـ B.M. شغال 8 مرات ← فاوعى تنسى تمشيه على folic acid ←5mg/day

3- Treatment of complications:

1- Hemosidrosis.

(iron chelating therapy)

- Parenteral على راسهم

Desferroxamine→ 25-40 mg/kg/day (75 بره بيدوا)

اديه فى سن كبير (مش فى سن صغير عشان ميأثرش على الـ growth) مش قبل 5 سنين.

- Oral (under trials)

ملهمش نفس الـ benefit عشان كدا غالبا نديهالوا مع الـ desferroxamine ← مثلا يومين تلاته parenteral وباقى الاسبوع oral وهكذا.

2- Other complications as hypersplenism.

ازاى تشخصه كلينيكال :

*اسأل الام هل بياخد دم ؟؟ وهل كان مع الوقت بيحتاج دم اكتر ؟؟

* هل ظهرت مع الوقت نقط حمراء ؟؟(bleeding tendencies)

* او عملنا investigations لقينا عنده pancytopenia

عاوز أأكدها (how??)

هات الدوسيه ← اجمع كمية الدم اللى اخدها خلال سنه

مثلا : 12 لتر دم =12 الف ميللى ليتر واوزن العيان متلا طلع 40 كجم

So, 12000/40= 300 ml/kg

فلو بياخد اكتر من liter/kg/Y 250 ml ← **sure sign of hypersplenism**

طاب الحل إيه ؟؟

الحل ← ابعته لبتاع الجراحه ← لكن قبل ما ابعته ← ياخد تطعيمات الـ ***capsulated organisms*** ياخد الجرعه الاولى والتانيه وبعدها بتاع الجراحه يعمل له ***splenectomy***

لو نسيت ← الاستاذ يعلقك فى المستشفى

مينفعش تعمل vaccination بعد العمليه ← ملهاش اى لازمه ،،،
التطعيمات دي زيها زى واحد لحقته قبل ما يموت وكتبته وصيه ☺
لان الخليه اللى بيشتغل عليها التطعيم مش موجوده غير فى الـ spleen اللى هى الـ antigen presenting cells وكمان الـ markers مش موجوده غير فى الـ spleen

- لو الحاله emergency زى traumatic rupture of spleen وشيلت بدون تطعيم تمشيه على penicillin، long acting طول العمر

نهاية محاضرة 6 - بداية محاضرة 7

Spherocytosis

introduction

(معلومات هامه)

في البداية هنجاوب علي سؤالين مهمين:

احنا عارفين ان الـ RBCs ← biconcave

ليه ؟؟ ← يديها سهوله فى الحركه فى الـ small capillaries and small trabiculae ← ولانها اكبر خلايا الدم حجماً

س1 فإزاي بتحافظ على شكلها ؟؟

*المعلومه التانيه ← تعيش 120 يوم بعد ذلك ال spleen بيكسرها س2 فإزاى يعرفها ؟؟

نبدأ باول سؤال : س1 ازاى تحافظ على الشكل دا (biconcave)؟؟

بانها بتحافظ على كمية الميه الموجوده داخل الـ cytoplasm زى ما هى لا تزيد ولا تقل.

فتعمل ايـــه ؟؟؟← احنا عارفين ان الصوديوم ***mainly extracellular*** وقالو لنا زمان كمان ان الميه تتبع الـ صوديوم وعارفين ان جوه الخلايا قليل ← فالمفروض ان الصوديوم يتحرك من التركيز العالى للتركيز الاقل فالمفروض يدخل جوا وياخد ميه معاه لكنه مش بيقدر يدخل

ليــــه ؟؟ لان الـ main gate Na channels وجدو شكلها غريب جدا ... لقيو عليها :

1- spectrin protein :

- وجدوا علي الـ RBCs نوعين من البروتين (spectrin) called ربنا سبحانه وتعالي عامله ionized يحمل شحنه موجبه والـ Na يحمل شحنه موجبه ، كل ما الصوديوم يجي يدخل يحصل تنافر بينهم .

هل معنى ذلك ان ما فيش Na يدخل ؟؟؟

لأ .. يدخل من small gates وبكميات قليله مع الـ AA و الـ glucose مثلا ، عمره ما هيدخل من الـ main gaits ،

2- Na-pump

وأي Na يدخل يسحب ميه فالخلية حجمها يكبر فربنا سبحانه وتعالي عملنا جوا Na-pump محتاجه ATP تاخد الـ Na اللي داخل تطلعه بره الخلية ، فتحافظ علي حجمها عن طريق الحاجتين دول 1،2 .

المعلومة التانية :

How spleen identifies RBCs after 120 days?

و جدوا ان الـ RBCS من اول ما خرجت من الـ BM فيها كم من الـ ATP يخص Na -pump يكفيها لمدة 120 يوم في الوضع الطبيعي (الاستهلاك العادي) ، بعد 120 يوم الـ Na- pump بطلت تشتغل فالـ Na اللي داخل من الـ small gates مش هتخرج ، فالـ RBCs تتحول الي

spherical shape لأن الـ Na اتكوم وسحب ميه لما يصبح شكلها كده تتحشر في الـ spleen trabeculae وبعدين يحصلها phagocytosis
سبحان الله .

ما مشكلة الـ spherocytosis ؟؟

Etiology

انا عندي autosomal dominant gene defect يعني +ve family history مش علي الـ X وما دام موجود علي autosomal مش هيفرق male or female يعني 1:1 ،

يعمل ايه ؟؟ يخلي الشخص عنده spectrin ولكنه non ionizable (abnormal) يقوم الـ Na يدخل من الـ main gates بكميات كبيره فالـ Na-pump تشتغل بزياده فتستهلك ATP في فتره أقصر فال Na يدخل ويسحب ميه

فالخلية تتحول لـ **spherical shape** تتحشر في ال spleen فتتكسر وعمرها لسه صغير

(نفس اللي حصل في الطبيعي لكن في فتره اقل 5او 10 أيام او ......الخ)

سؤال : ليه في main gate أصلا ؟؟؟؟ لاني المفروض بخرج منها (مش أدخل)

Clinical picture:

1- +ve family history

2- No sex difference

3- Age of onset : since birth

الواد ده الـ RBCs بتتكسر عنده من ساعة الولادة

hemolysis → increase of bilirubin & the liver still immature leading to neonatal jaundice with indirect bilirubin that may cross BBB leading to kernictrus= bilirubin encephalopathy

4- General c\p of chronic hemolytic anemia

ده عيل كان عنده صفره واتعالجت ، بدأت الأم تلاحظ مشاكل الأنيميا اللي احنا عارفينها

- not responding to hematinics ttt , Increase frequency of blood transfusion & hepatosplenomegaly & dark stool & normal urine , Dysmorphic features (thalasemic features)

زي الـ c\p بتاعت الـ general بالضبط ، أهم محاجه اللي يخص الـ spherocytosis

Complications :

As all hemolytic anemia + complications of neonatal jaundice (kernictrus)

+gall stones

تحصل هنا اكتر من اي hemolytic أخري..وحنعرف ليه

investigations :

1- General investigations:

1- CBC :

normocytic normochromic anemia & retics increased & blood film is sphericalRBCs

polychromesia + يعني الـ الكرات الحمرا درجات اللون بينهم مختلفه لأن كم الميه جواهم مختلف

2- Serum iorn increase + decrease TIBC

3- Indirect bilirubin 4- stool analysis

5- urine analysis 6- X ray

2- Diagnostic investigstions :

1- Osmotic fragility test هام جدا جدا جدا جد ا

فكرته : بنجيب test tubes ونحط جواها variable concentrations of Na الأولي normal saline تر كيزه 0.9% وده تركيزالـ Na جوا الـ RBCs، التانيه 0.8 % - 0.7 - 0.6 - 0.5 - 0.4 - 0.3- 0.2 وهكذا ونجيب الـ RBCS من عينة الدم بعد ترسيبها ونرمي في كل أنبوبه شوية RBCS

- لو طبيعي في الـ 0.9 ميحصلهاش حاجه ، وفي الـ 0.8 الـ Na مش هيدخل لكن عشان جوا اكتر يسحب ميه شويه ، وفي التالته أكتر والرابعه أكتر.. فالـ RBCs اتنفخت لأكبر قدر عند 0.6

عند 0.5 المحلول يبدا يحمر مع وجود بعض الترسيب لأن بعض الخلايا متستحملش وفرقعت وبعضهم تحت لسه ومترسب تحت

so start hemolysis normally at 0.5

لحد 0.3 .. مش هلاقي أي ترسيبات تحت واللون غامق خالص الكل اتكسر ،

So complete hemolysis normally at 0.3

- هنا بقي في عيان الـ spherocytosis شاربه ميه وملح من الأول فعند 0.7 الأنبوبه تبدأ تلون

so start hemolysis at 0.7

وكل ما أقلل اللون يغمق لحد 0.5 مفيش cells مترسبه

So complete hemolysis at 0.5

2- Autohemolysis:

- (فزلكه) مفيش معامل بتعمله بس لازم نريح ضمائر الناس (يقصد الممتحن)

فكرته ايه ؟؟؟

نجيب أنبوبه ونحط فيها 0.9 وناخد RBCs ونسيبها 24 ساعه أبص عليها ألاقيها بدأت تتكسر لونها وردي

طاب ايه السبب ؟؟ قاللك السبب أن في حاجه اسمها حركات كونيه وجدوا ايه ؟؟ الـ RBCS جوا الأنبوبه تشعر بحركة الأرض بتتحرك وتخبط في جدار الأنبوبه فالـ RBCS المنفوخه متستحملش وتفرقع

أما الـ spherocytosis فتبقي more dark يعني التكسير اكبر

- وبعدين ناخد عينه تانيه ونحط عليها كميه كبيره من الـ glucose ونسيبها 24 ساعه هنلاقيها very clear ليييه ؟؟ لأنه هيسحب الميه من الـ RBCS ترجع biconcave تاني فمتحصلش القصه دي

هل معنى كده انه لو جاله DM يتحسن ؟؟ مينفعش نقول كده لأني مينفعش أسيب ال DM من غير علاج

TTT

1- packed RBCs حسب المدارس زي ما قولنا

2- folic acid 3- iron chelating therapy 4- ttt of gall stones

5- spleenectomy

وهنا بعض الناس قالت سيب العيان لسن خمس سنين وبعدين شيل الـ Spleen فيحصله ***complete clinical cure***

لكن laboratory كل حاجه موجوده ،، الـ RBCS هتتكسر في باقي الـ RES لكن علي سن أكبر لأن الـ trabeculae يتاعتها أكبر

ليه مينفعش أشيل ال spleen قبل 5 سنين ؟؟؟ لأنه الـ part of RES major mature فلو شلتها هيحصل fulminant infections فبعد ٥ سنين عشان الـ LN تكون اشتغلت

ولازم اخد consent من ولي أمر الطفل لو وافق نشيله ولو رفض ياخد دم طول العمر.

أسئلة :

س١ هل كل العيانين بتوع ال *spherocytosis* بيجيلهم *hemolysis* ؟؟؟

لأ.. حسب الـ *ATP*

لأن في ناس معندهاش شحنه تماما وفي واحد ضعيف.. فناس بعد أسبوع وناس بعد *10* أيام **وأهم حاجه قبل *15* يوم**

س٢ بعد ما أشيل الـ *spleen* الـ *RBCS* الـ *spherical* هل هتشتغل بدون أي مشاكل ؟؟؟ أيوه.. لأن مشكلتها كلها انها بتتحشر

س٣ لما العلاج واحد ليه لازم نعرف الفرق بتاع الـ *chronic hemolytic anemia* ؟؟؟؟

الـ *spherocytosis* و الـ *Thalassemia* والـ *sickle cell anemia* هنعرف ان بعضهم يتعالج خالص وبعضهم عاوز *splenectomy* وبعضهم عاوز *BM transplantation*

س٤ ازاي بنقول *normochromic* وازاي بنقول *polychromesia* ؟؟؟؟

احنا قلنا بيحكموا علي الـ *RBCS* عن طريق الـ *MCH* .. هنا يطلع في الـ *normal range*

بحسب كمية الخلايا كلها ويقسمها علي عدد الـ *RBCS* وتطلع في الـ *Normal range*

لكن كلمة *polychromesia* معناها في ميه هي اللي أثرت علي اللون

THALASSEMIA

Introduction

ايه الفرق بين الـ *normal Hb* والـ *abnormal Hb* ؟؟؟ الـ *normal Hb* بيبقي *soluble in cytoplasm* ...

- نيجي نتكلم عن البروتين *part* بتاع الـ *Hb*

- احنا عندنا أي *Hb* عشان يتكون محتاج *2 alpha chains* ثابتتين كعنصر أساسي لذلك مسئول عن تصنيعها أربع جينات كلهم علي كروموسوم رقم *16* لأنها أساسيه

-thalassemia means quantitative defect in chain synthesis of protein part of Hb

- لو أنا عندى مشكلة فى جينات *alpha* هيعملي *alpha thalassemia* ولها أربع صور إكلينيكية

1- deletion of one gene :

- فى واحد عنده *deletion of one gene* هيبقى عنده *3* شغالين مش هيتأثر أوى *silent carrier* ←لايظهر إلا لو عملتله *(gene study)*

2- deletion of 2 genes:

- ممكن واحد عنده *2* مضروبين شغال بنص قدرته يتأثر

3- deletion of 3 genes

- واحد عنده *3* مضروبين شغال بجين واحد يظهر عليه المرض.

4- deletion of 4 genes :

- واحد عنده *4* مضروبين فلا يكون *Hb* أصلا ← كل اللي عنده *abnormal RBCs* فيموت فى بطن أمه ← بـ *anaemic HFs* أو بعد الولادة مباشرة ونسميها ***(hydrops fetalis)***

- نيجي نشوف باقى الـ *chains* ← عندنا نوع الـ *Hb* بيتحدد حسب الـ *chains* الثانية

1- if γ chains → 2 α + 2γ → Fetal Hb = Hbf

*- Which has very bad O2 dissociation → **WHY ??***

← وجدوا أن الـ *iron* اللى ماسك الـ *chain γ* يتفاعل مع الـ *O2* مع أنه المفروض يشيل بس *(chemical reaction)* حصله *oxidation*

خان الامانة اتفاعل مع جزء ووصل الباقي

- Gamma chain مسئول عن تصنيعها على كروموسوم *11* اثنين جين مبنشفش مشاكل منهم

so, no γ thalassemia

2-if B chain → 2α+2B → HbA (adult)

- 2gene on 11chromome → after 6months will be the dominant Hb

- فلو في مشكلة نتوقع نوعين :

1- B thallasemia minor لو جين واحد طار بس

2- B thalassemia major لو الاثنين طاروا

3-delta chain with α make Hb A2 → بكميات بسيطة

- gene on 11 chromosome

نهاية محاضرة 7 - بداية محاضرة 8

- هل كل الانواع السابقة normal ؟؟ ايوا

- وعملوا دراسات على هذه الانواع هل موجودة بنسبة ثابتة فى فترات العمر المختلفة بتاعتنا ووجدوا الاتي:

1- intrauterine:

- اخدوا عينة من الـ cord blood بالسونار عند 6 شهور itrauterine

- Hb F 70 % of total Hb & 30% of RBCs Hb A

- ومعنى ذلك ان الـ spleen and liver بيصنعوا الـ RBCs

2- after delivery → no changes

3- after 6 months تغير ملحوظ

- Decrease in Hb F + increase in Hb A

- To 1 year Hb F reach < 1% , HBA 96% & the rest is Hb A2 → وهذا الي ان نموت

لوجينا نرسم الكلام ده على curve حنشوف الاتى:

- α chain (gene) → constant → work since intrauterine life until death

- γ chain (gene) → intrauterine show maximaum activity till 6 months then decrease till one year تصل اقل مستوياتها

- B chain gene increase activity at 6 months till 1year maximum activity

ما أهمية هذا الكلام ؟ مهم عشان مضوع النهارده

B thalassemia

- اكثر انتشارا فى منطقة البحر المتوسط

- وده عبارة عن مشكلة فى الـ B gene على الكروموسوم 11 المفروض عليه 2 genes للـ B chains

- المشكلة انه بيجى pathological gene يدمر one gene of 2 genes ويقعد مكانه ودي بنسميها **B thalassemia gene minor**

وهو **single gene defect**

- Pathological gene is a ressive gene & the other normal Gene is a dominant gene

- so, geno type of thalassemia minor is Rr {heterozygos}

(R → normal dominant gene r → pathological recessive gene)

- If another pathological gene present → rr {homozygos} → called **B thalassemia major (intermedia)**

وتختلف الـ major عن الـ intermedia فى انها اعلى فى severity

B thalassemia major

- No B chain Genes so no B chain

1 - 1st 6 months of life:

- لحد 6 شهور → 70% of Hbf

يعنى افترض ان الطبيعى 10 gm hb يبقى Hb F 7gm ومفيش غيره يعنى بيمثل 100% من Hb الراجل ده يعبش طبيعى فى الفترة دى

2- > 6 months:

بعد 6 شهور γgene تقل الـ activity بتاعتها الى ← ٦٠% - ٥٠% - ٤٠% - ٣٠% .... الي ان يصل الي اقل من ١%
-فالـ HB بدأ يقل بصورة ملحوظة ← فالأم تلاحظ ان لونه بدأ يتخطف يوم بعد يوم.

- So the onset of B thalassemia major ≥ 6months

But spherocytosis since birth & G6pD .D any time exposed

ماهو سبب الانيميا فى B thalassemia ؟؟

Due to ineffective erythropoiesis Not hemolysis

الـ BM مش قادر يطلع normal Hb فالـ RBCs حجمها صغير وفيها Hb قليل

اما ل قصة الـ hemolysis جت منين ؟؟

- انا عندى α شغالة maximal activity

- فمثلا عندي 20chain من الـ α ← حيدوني 10 RBCs ← دلوقتى الـ B اخرها مثلا 2chain فتربط بـ RBCs واحدة من α
والنتيجة يتكون عندى only 1 RBCs بدل ١٠ ← يعني **defective erythropiosis**

اما ل ايه حكاية الـ hemolysis ؟؟

- انا في مثالنا ده عندى فاضل α18 مش لاقيين حاجة يمسكوا فيها فيمسكوا فى بعض ← ويكونوا pure α Hb

- Which is insoluble Hb that deposit on cell membrane of RBCs → **cause intramedullary hemolysis**

- Some of them get out from BM → bizar shape RBCs (abnormal shape)

فاحجامهم حتكون مختلفة ← مرة α4 ومرة α3 وهكذا ....ويعملولي :

→ target cells & anisocytosis (احجامهم مختلفة) **(diagnostic Bl.film)** → لما توصل لل → spleen → تتحشر → hemolysis → only target cells (which is non functioning cells) → **extramedullary hemolysis**

- م الاخر .. عاوزين نقول إيه ؟؟ 3 معلومات عن الـ pathophysiology

1- onset → > 6 months → ليه ؟؟→ ↓gamma activity

2- → ineffective erythropiosis → وقلنا مثال عليها

- Also , microcytic hypochromic anemia

3-hemolysis:

- طاب ليه حطينها تحت الـ Hemolytic ؟ اقوله عشان بيحصل

1- intramedullary hemolysis → in BM 2- extramedullary hemolysis → in spleen

Clinical manifestations

1- age of onset → > 6 moths

2- female = male → as its gene is autosomal

3- anemia not responding to hematinics → بعد 6 شهور

4- history of frequent Bl. Transfusion , jaundice , stool (darker) , no urine change , thalassemic features due to hyperactive BM Or presented with complications ....etc

- زي ما قلنا في الـ general بالظبط

Investigations:

- CBC → microcytic hypochromic Anemia + ↑ retics , **Bl film → target cells + anisocytosis**

- ↑ serum iron + ↓ IBG ....etc as before.

+ **X-ray on bone → hyperactive bone marrow**

+ **Diagnostic → Hb electropheresis**

- in normal → if >= 1 year

HbA → 96% - HbA2 → 3.2% - HbF → 0.8%

- Here :

Hb A → 0% - only Hb A2 & Hb F (mainly Hb F → لكن الـ 100% قد تصل إلي RBCs قليلة

- لو ملقتش electropheresis (الـ testغير متوفر) تعمل إيه ؟؟

- نعمل حاجة اسمها alkaline denaturation test ← بيقيس الـ o2 dissociation ← وحش في الـ HB F

لكن الـ test ده غير متوفر اصلا

+ Antenatal diagnosis

Treatment

1- packed RBCs →حسب المدارس

2- iron chelation → not before 5 years ....etc as before كمل زي ما قلنا قبل كده

Recent line of treatments

1- BM transplantation

- متاح للقادرين فقط

- دمر الـ stem cells بتاعت الـ BM اللي بايظة ← then BM transplantation ← **بس لازم يكون early**

2- gene therapy: only under trial

- ازرع الـ B-Gene ← اللي حتطلعي B chain ← Hb A ← تزيد نسبة الـ Hb

← تتصلح الـ ineffective erythropiosis + توقف الـ hemolysis

3- ↑ activity of gamma gene

- نشطه بحيث يشتغل زي الأول

- إزاي أنشطه ؟؟

الامريكان اكتشفو بمحض الصدفه ان butyric acid بينشط gamma gene وصنعوا حاجات تنشطها (محتكر في أمريكا فقط)

4- ↓ incidence of hepatits & HIV مشاكل نقل الدم

إزاي نقللها ؟؟؟ بانه يا خد دم من شخص واحد فقط .

لكن مينفعش نخليها متبرع واحد فقط .. لو كل شوية اتبرع حيجيله انيميا .

فالحل : نجيب المتبرع ونديله erythropoietin ← تنشط ال BONE MARROW ... وده قبل التبرع باسبوع.

ونحط الدم علي مكنه تعمله فلتره تاخد الجديده RBCS (RETICULOCYTES) ودي هتعيش معاه 120 يوم ← وال donor صحياً انه يتبرع كل 3-4 شهور فبكده الاتنين استفادوا .

ودا بيسموه (NEOCYTE TRANSFUSION FROM SINGLE DONER)

NB لما ندي butyric acid --> هيبقي عنده شوية hypoxia on Excercise

اسئله :

مادام فيه مشكله في ال SYNTHESIS ليه ال reticculocyte تزيد ؟؟

والاجابه هما قليين لكن معظمهم reticulocyte

B THALSSEMIA MINOR

ايه مشكلتها ؟؟

SINGLE GENE defect (Rr) heterozygous

وتظهر مشكلته بعد الولاده

هيحدث الآتي :

الجين اللي شغال بيزود شغله .. عشان يعوض النقص لكن مش قادر :

فعلي سبيل
مثالنا RBCs → حيلته 10 RBCs
- 5 RBCs → HbA - 60% Hb = 9-9.5 تقريباً
→so, no severe anemia →as it is compensated → متعود علي كده
هو بيتعود علي النقص دا ومابشتكيش من حاجه

So , No hepatosplenomegaly only pallor called carrier

لو راح المستشفي اول حاجه اعملها افكر في *iron deficiency anemia* واعمله الاتي :

1- CBC →

Hb = 9-9.5 , microcytic hypochromic +↑↑ reticulocytes

2- Iron level →

↑ iron + ↓ iron binding capacity (عكس ال IDA)

3- Hb Electrophoresis :

- in normal → HbA:HbA2 = 30:1
- Here → 20:1 → عالي A2 نسبياً ال → هو اللي قل A علشان ال

Treatment

علاجهم نقولهم خلو بالكو من حاجة واحد بس الا وهي HEMISIDROSIS

لانه صعب في التشخيص .. فكل ما يروح لدكتور يديله حديد وهو أصلاً عنده زايد فيحصل اكتر من اللي بيحصل في ال MAJOR

نصيحتنا ليهم :

1-follow up of iron level in blood.

2-After meal → شاي مغلي → tannic acid → يمنع امتصاص الحديد

نقولها اسقيه شاي

Alpha thalassemia

عندي 4 جينات للـ alpha محموله علي الكروموسوم 16

مشهوره في دول شرق اسيا وموجوده في مصر نتيجه لوجود جاليات بتدرس في الازهرمن اندونيسيا والفلبين

ممكن يكون عندي اربع انواع من الـ alpha thalassemia

1-single gene defect →

silent carrier → مفيش منه مشكله

ممكن واحد عنده single gene defect مفيش منه مشكله بيسموه silent carrier .

2- 2 genes defect → mild hemolysis → برضو ولا حاجة

3- 3 genes defect → ↓↓ α → ↓ normal RBCs المشكله تبدا

- يتولد عنده انيميا وعنده كمان HEPATOSPLENOMEGALY .... etc

قبل ستة شهور لو عملت Hb electrophoreses

بيبقي واضح قبل 6 شهور → target cells → 4 chain Hb which is insoluble called Hb- Barts (4 gamma chain) →

لكن بعد 6 شهور

Hb – H (4B chain)

- وبيعيش زيه زي الـ B-Major بل أعنف

4- 4 genes defect → hydrobs fetalis

- أقصاها يعيش نص ساعة او ساعة بعد الولادة
- وهلاقي Hb-Barts مش Hb-H لانه مش هيعيش 6 شهور عشان يظهر.

نهاية محاضرة 8 – بداية محاضرة 9

Sickle cell anemia

HbA TO BE SOLUBLE IN RBCS NEED ONE OF TWO FACTOR:

1. OXYGEN or 2. GLUTAMIC ACID IN B chain

طاب لو الواحد اتعرض ل hypoxia ليه مابيحصلش انه بيتحول الى Insoluble ؟؟

والاجابه لاننا كلنا عندنا B chain

طيب ايه مشكلة sickle anemia ؟؟

مشكلتها

pathological gene presnt on autosomal chromosome→ so, no sex difference

عمل إيه ؟؟

شال ال glutamic acid وحط مكانه valine

So, qualitative defect مش الكم

هنا الـ Hb A بتاع الشخص ده أصبح اسمه Hb S .. مشكلته إيه ؟؟

- need oxygen to keep it solable

if ↓ o2 (hypoxia) → change to polymers or crystals → يترسب → sickle shaped RBCs .

والعمليه دي بتكون irreversible ولو وجد oxygen بعد كده مابترجعش تاني **وهي دي المصيبه**

المشكلة هنا فيين؟؟ ← في ال B اللي بتظهر فقط بعد 6 شهور

Risk factor (decrease oxygen to RBCs)

إزاي ؟؟

الـ o2 قالولكم انه لازم يبقي دايب في المية عشان يدخل ال RBCs

فاي حاجة تقلل الاكسجين او المية تعمل المشكلة زي :

1-↓ o2 مشكلة من برة →

as high attitude , crowded areas

2-↓ o2 مشكلة من جوه →

any respiratory disease

3-↓ water → Dehydration لان اوكسجين مش لاقي ميه يدوب فيها

4- Hyper osmolarity state → ↑ osmotic pressure

urea - Na - glucose حاجات 3 ودي بتعتمد علي

لذالك هوا بيحصل مع hyperglycemia ,renal failure & hypernatremia

سؤال MCQ hyper occlusive crisis occur in the follwing:

1- renal failure 2- hyper natrtemeia 3- uncontrolled DM

4- ALL OF ABOVE 5- non of above

كل الناس اختارت 5 والاجابه هي رقم اربعه

5- consumption of o2 as in infection →

لان ال organism بيستغل ال o2 فبيقللهولك

تـذكـير

مشكلتها انها autosomal recessive gene (Hbs)

طول مافيه اوكسجين موجود مفيش مشكله بيكون soluble

لكن لو قل بيتحول الي polymers وتغير شكل الخلية ويكون sickle shap which is irreversible

وعرفنا ايه اللي يقلل ال o2

طيب ايه المشكله لما بيكون sickle shap ؟؟

تفرق عن الشكل الطبيعي ال biconcave انها لو اتجمعت في اي مكان تتحشرمع بعض ونعمل زي emboli

ايه مشكلة الـ emboli ؟؟

ان هي لو دخلت في مكان ضيق بتعمل vascular occlusion ودا ممكن يكون في artery or vein

وعندنا الـ arteries نوعين:

1- end artery

لو اتقفل ← infarction

على سبيل المثال

1-cerebral artety.

2-Renal artery → renal infarction.

3-coronary

4-pulmonary art. → pulm. Infarction

5- spleenic art. → spleenic infarction → **auto-spleenectomy** → يضيع في لحظة

2-non end artery والنوع التاني اسمه

أمثلة :

1-extremites → ischemia

تبان ازاي ؟؟

Pain in the hands & foots

2-gut ischemia

as superior mesenteric artery occlusion → diffuse abdominal pain → called abdominal angina

3-other sites:

- *if artery:*

either infarction or ischemia → pain

So, this attacks called painfull crises or ***vaso-occlusive crises***

- *if vein :*

لو اتقفل مهياش مشكلة اوي لان لها *tributaries* .. معاداً ← ***spleenic vein***

لو اتقفل حتحصل مصيبة كبيرة **ليه ؟؟**

لان 20%من الدم بيروح لspleenلانه بيشتغل كـ filter فلو اتقفل في خلال دقائق يحصل

→ *Marked congestion in spleen* → يتنفخ → *its capsule has sensory fibers* → *if stretched* → *severe pain* → يقولك

سكاكين في بطني وجنبي الشمال → *then syncopal attack..*

WHY SYNCOPAL ATTACK ???

Due to :

1-vaso-vagal attack due to severe pain.

2- ↓ *COP* → *as 20% of blood* محبوسين *in spleen* → *severe hypotension* → *hypovolemic shock.*

- ودى ماتحصلش الا اول مره جابهولك كده

- جيت تبص عليه حتلاقي الآتي:

1-sever pallor 2- sever hypotension 3- weak pulse 4- marked distention in lt.hypochondricum

← تكتب ورقه على سريره الـ ← *abdominal Examination is absoluttly contraindicated*

محدش يحاول يعمل *palpation of spleen* و محدش يحى جنب بطنه ممكن يفرقع

→ *called* ***Sequestration crisis*** → ***if vein***

- يبقى احنا اتكلمنا عن 2 *crises* يجي بيهم هاام

- *May with G6pD-D*

فلو كل فول ← ***hyper haemolytic crises***

- *May bone marrow failure* → ***aplastic crisis***

Investigation:

- بتجى على هيئه *attacks* لكن طبيعى بين الـ *attacks*

- *during attack:*

1- CBC → anemia عشان اتكسرت

- اتحشرت واتكسرت← *Normocytic normochromic*

- ↑ *Retics + blood film → sickle shape RBCs*

2- ↑ iron & ↓ IBG ....etc

- *Inbetween attacks :*

لو ملحظناهوش اثناء الـ *attacks* الا تيجى تقولك الولد ده ديما بيشتكى بوجع فى ايده ورجله

الوجع ده بيزيد فى الشتاء ولونه مخطوف دايما وروحت لدكاتره كتير وكل واحد بكلمه *arthritis* (بتحصل كمان في الشتاء (

و..........و.......و..........

ازاى بقا اميز الواد بتاع *rheumatoid* من بتاعنا؟؟

- arthritis → sweeling, deformity

But here → just pain →حرقان في ايده كلها

لكن الـ *arthritis* في المفاصل فقط *(localization)*

ليه في الشتاء؟؟

عشان الجو برد يقفل كل الاوض ويبغطي وشه كمان فبيقل الـ $O2$ خالص خالص تزيد الـ *sickle cells* يصحى الصبح يصوت من ايده ورجله لذلك تقوله تقل اللبس واتغطى بس اوعى تغطى وشك وسيب هوا فى الاوضه

Diagnostic :

1-sickling test رخيص وسهل

ناخد عينه دم ونحط عليها *na-metabisulphide* واقفل الانبوبه كويس لمده ساعه تتفاعل مع الـ $O2$ فى العينه وتخلصها وال *RBCs* مش تستحمل وتتحول الى *sickle shape* فلما نحطها على *slide* هنلاقيهم كلهم تحت الميكروسكوب *sickle shape*

2-Hb electrophoresis →⇈ *HB S*

Treatment

معظمهم بيجى بالـ attack

1-vaso occlusive crisis :

- stop ppts factor (stop sickling)

قعده فى حته فيها تهويه كويسه - عالج صدره - وقف الجفاف

- analgesic

- exchange transfusion احيانا نضطر الى عمل -

canula فى اليمين و*canula* فى الشمال اسحب دم من واحدة وادى دم في الناحية التانية

امتى؟؟

- *If Cerebral infarction , chet pain ·, sudden blindness* اعملها من اول لحظه

- او لو حاجه عامله *resistance* قاعد يصوت ومش عارف اريحه اعملها .

- واحد جايلك بـ *cerebral stroke or chest pain* ازاى هتعرف انه *sickle aneamia* وتعمله *transfusion* من اول لحظه ؟؟

الاجابه : بنفكر فى الحاجات التانيه ·· لكن اعملها بعد الـ *CBC* اللى بتقولى فى *sickle shape*

2- Sequestration crises:

- Exchange transfusion or urgent spleenectomy → لو مخفش → نسيت تديله → *vaccine* → هرد عليك بعد لحظات

3- hyperhemolytic attack → *as G6PDD*

4- Aplastic crises → *Bl transfusion*

- كل واحدة حسب وضعها·

- وهو خارج نقوله الآتي: in-between the attacks

1- folic acid →
مدي الحياة

2- vaccination

- لو مشلش الـ *spleen* نقوله تروح بكرة الصبح مقر المصل واللقاح وتاخد تطعيمات الـ *capsulated organisms* ← لانه ممكن في اي مرة الـ *spleen* يطير .. فأول ما أشخصه ياخدها

- بعد ما أشيله ← لو خد التطعيمات ← مش محتاج حاجة لكن لو مخدهاش ← *long acting penicillin for life*

3- ↓S Hb & ↑F Hb → *sickle* عمره ما يحصله

1- butyric compound

2- if chronic myeloid leukemia give hydroxy urea → اكتشفوها بالصدفة

- بس مشكلة انه بيعمل *immunosuppression* ← فاديله معاها ← *Erythropoietin to ↑ activity of BM*

4- BM transplantation (under trial)

Bleeding Tendency هااااام جدا

- من المواضيع اللي مش مفهومة لكثير من الأطباء .

حنجاوب عل 3 أسئلة :

السؤال الاول : امتى أشك ان اللي قدامي عنده Bleeding tendenacy ؟؟

السؤال التانى : ولو عنده يا تري ايه سببها ؟؟

السؤال الثالث : إزاي أوصل للسبب ؟؟

Q1:

1- massive uncontrolled bleeding →

فلو لقيتها متسوقش العبط واعرف انه → bl. Tendency

2-bleeding from one orifice →

- امتى تفكر فى systemic cause ← لو مفيش local cause تعملها

3-from two non-repeated orifices

- افترضنا ان فى واد كان جايلك بـ epistaxis بشع وبعد ماصلحناه الام تجيلك تقولك بيرجع دم فخد بالك انه ممكن يكون بلع دم

→ Called 2 repeated orifices (false hematemesis)

- لكن لو واحد مثلا جالك بـ bleeding gums معاها hematuria ملهمش علاقه ببعض بيسموها 2 non repeatant orifices

4-uncotrolled bleeding after minor trauma

- دكتور كتب لولد دوا حقن .. وبعد الحقنه الولد فضل ينزف دم كتير مكان الحقنه والعضله ازرقت عمل hemtoma

ده اكيد bleeding tendency

5-or after minor surgery

- بره فى كل دول العالم ساعه الولاده اللى بيولدوا بيعملو circumcision لو نسى او مبيعرفش بياجلوها 40 يوم لحد ما الـ liver تبقى كويسه

ليه اليوم الاول ؟؟ لانه واخد coag. factors من امه

- فى مصر لازم بعد اربعين يوم .. هنا بقى قبل 40 يوم يطهروه ويفضل ينزف كتير جدا وبتاع المسالك يروح مخيطه وهكذا (مش فاهم (hematology

- وممكن عند بتاع الاسنان

- او فى الـ menstruation لو مش راضى يوقف

Q2 cause :

افترضنا ان عندى bl v اتعرضت لـ trauma هيحصل bleeding ... ازاى يوقف ؟؟؟ **يقف بالاتى :**

1-local v.c →↓ blood flow →↓ bleeding

2-platelets:

- دورها تلزق علي الـ edge بتاع الـ bl.v تعمل platelet adhesion وبعدين يلزقو فى بعض فلو الفتحه صغيره خلاص المشكله خلصت

- لكن لو الفتحه كبيره فاى حاجه تمسك فى النص مش هتبقى ثابته لذلك يأتي دور 3

3-coagulation system : only if major injury

يشد خيوط زى حديد الخرسانة تعمل شبكه fibrin ← support platelet ← close the opening ← تمسك كويس لو الفتحه كبيره

sub .cut. bleeding :

1- petichae:

- ممكن تبقى نقطه صغيره 2-1 مم petichae

2-purpura:

- وممكن اكبر سنه (نقطه حمره تحت الجلد) نسميها purpura← 2-5 مم

- احيانا تتلخبط بينها وبين insect bite فلما نشد الجلد لواختفت تبقى ←insect bite اما لو ما اختفتش تبقى petichae , purpura←

3- ecchymosis:

- ممكن بطشه زرقه كبيره يسموها ecchymosis

لوجه واحد والام قالتلى عنده epistaxis و hematuria وعنده multiple ecchymosis قمت ببص على جسم الولد كله echymosis ←

فقط ماذا يعنى ذلك؟

- معنى كده ان الـ minor injury قفلت لوحدها فالـ platlet & VC سليم

- لكن الـ co-agulation هو اللى بايظ **هام جدا**

طاب عيل 3 سنين عنده multiple small minor bleeding under skin ← 1-3مم patches ← + ecchymotic

Enmurate cause . discuss diagnosis of one of them

هنا بقا يا اما المشكلة platlet or V.c وليس co agulation

اجابته اسباب الـ purpura

Cause of patches with purpura

Vascular causes:

1-allergic inflammation of bl.v 2-autoimmune→SLE 3-vit c difciency

4-sreroid →

- لانه بيدوب ال collagen اللى بيعمل support للـ vessels

5- meningococcal septicemia

Platelet causes:

1- platelet count (thrombocytopenia): normal count: 150.000-400.000/mm^2

or

2- defect in platelet function

Causes of thrombocytopenia:

ياما

↓ production

1. Autosomal recessive gene →

↓all receptors of stem cells → pancytopenia→ Fanconi Anemia. فاكرها ؟؟؟؟

2. Defect in thrombopiotein receptors: (TAR syndrome)

مشكلة في الجين بتاع ال receptor وكمان معاها absent radius

3. Suppression of bone marrow by:

- Toxins - Drugs - Irradiation - Viral infection (HPV, HBV, EBV) - Abnormal metabolites - Infiltration with malignant cells. - Autoimmune→ idiopathic type

م الاخر كل ال causes of bone marrow failure وزود عليها TAR syndrome

أو

Excessive destruction:

1- immune mechanism (ABs) either:

- only → ITP
- thrombocytopenia +anemia→Evan syndrome
- non-specific Abs→ SLE
- post transfusion: ازاي ؟؟

احنا عندنا الـ *platelet 85%* مننا عندهم عليها← *P· Antigen* و *15%* معندوش← فلو واحد معندوش وخد دم من واحد صاحبه عنده ← الـ*immune system* ميعرفهاش هيكون ضدها *ABs*وبعد تلات أسابيع تبقي واضحة جدا عنده وتبقى عنده مدى الحياة لأنه كون *memory cells* ولان الدنيا سلف ودين ← الشخص المعطي (اللي عنده *p* انتيجن) تشاء الاقدار انه احتاج دم والمعطى له(اللي بقي عنده *Abs*) اداله دم فيه *Abs*← لوحظ بان الصفاي٠ح بدأت تقل أوي ← *not embryological Abs*

- transplacental:

ام عندها *ITP* أو *Evan syndrome* أو *SLE*

2- non immune mechanism:

1- hyper spleenism→ وعارفين قصتها ٠٠٠٠اتحشرت

وباقي ال non immune معتمدة على consumption of platlet ازاااااي ؟؟

احنا عندنا ممنوع تكوين اي *inatravascular thrombus* فاي *thrombus* تتكون تتكسر بال *plasmine (fibrinolytic sys)*

واحنا عارفين ان اي *thrombus* مكونة من *platlet + fibrin* فمن كتر التكسير ال *platlet* حتخلص

as in:

2- in DIC

→*defect in coagulation*→*intravascular thrombus*→*which is destroyed by fibirinolytic system*→*formed again*→*destroyed* →

--> وهكذا كل شوية اكسر في ال*platelet* فخلصت ← حصلها *consumption*

3-thrombotic - thrombocytopenic purpura→

auto activation of platelets→*thrombus formation*---→

ثم تتكسرثم تتكون ثم تتكسر لحد منخلص ال *platlaet*

4-Kaselbach-merritt syndrome→hemangioma كبيرة

←الدم جواها يتجلط ثم يتكسر ثم تتكون الجلطة تاني ثم تتكسر وهكذا← هتخلص ال*platelets*

نهاية محاضرة *9* – بداية محاضرة *10*

5-hemolytic uremic syndrome:

ايه قصته ؟؟

في نوع من البكتيريا وهو *certain strain of E-Coli on GIT* ← *causes gastroenteritis* ← ← العيل يسخن ويرجع ويسخن ← مشكلته انه عنده *enterotoxins* ←اسمها *verotoxin* --> *(only from this strain of E-coli)*

which is rapidly absorbed →*reach blood*→*cause activation of coagulation cascade* → *form thrombus*

ال*fibrinolytic system* لا يسمح بهذا الامر ← تتكسر وتتكون وتتكسر وتتكون وهكذا ← *consumption of platlets*

- زمان كانو فاهمين ان ال*toxins* تكسر ال*platelet*مباشرة وده كلام ثبت انه مش صحيح

وكمان ال *toxins* دي بتعمل *hemolysis of RBCs* --> *acute hemolytic anemia*

مش كده وبس دي كمان بتكون *immune complex* فممكن *acute glomerulonephritis* --> *RF*

سؤال جانبي : لما جينا شرحنا ال*spherocytosis* قلنا ان ال*gall stone* تحصل فيها اكتر ومقلناش ليه ؟؟

احنا عندنا ال *sickle cell* بتحصل *in attacks*← (مش واردة) برة اللعبة

فيا إما *spherocytosis*او *thalassemia*

Spherocytosis: onset→since birth, so→more bilirubin but
& Thalassemia: > 6 months
Hb, but in thalassemia→↓↓normal كم كافي من ال Also, RBCs in spherocytosis→
RBCs (due to ineffective erythropoiesis)

فاللي بتتكسر في الثلاسيميا هي ال target cells اللي اصغر وفيها هيموجلوبين اقل من الطبيعية فبالتالي كمية الهيموجلوبين اللي بتتكسر مش كتيروكمية الـ bilirubin مش كتيرة
so, spherocytosis give more Hb so gall stone more in spherocytosis than thalassemia

Thrombothenia:

لازم نعرف ازاي الـ platelet بتشتغل؟

أول حاجة هتحصل هي الـ ←platelet adhesion ازاي؟؟

* Von willibrand factor (type of plasma protein) بيمسك في الـwall بتاع الـ injured BVs والـplatelets عليها receptors تمسك في ال VWf … الريسيبتور ده من الـ glycoprotein لكنها مختلفة (انواع كتير) هنا اسمه glycoprotein Ib receptors موجودة على الـ cell membrane

* يبقى عشان يحصل عندنا adhesion لازم يكون عندنا حاجتين 2-receptors 1-VWF

* اول مالـ platelets تلزق في الـ ← wall ← VWF تتطلع intracellular signals-->

which activate intracellular enzyme (cyclooxygenase) which change arachidonic acid into thromboxane A2, prostacyclin & prostaglandin→limit the coagulation

as cyclooxygenase needs phosphate from ATP→so , ATP gives ADP.

* ال ADP دوره مهم← بيلزقهم في بعض causes platelet aggregation

ازاي؟؟←له ايدين على الناحيتين←ناحية يمسك في ال glycoprotein 2b والناحية التانية في ال receptor glycoprotein 3a

* وكمان ال fibrin لما يجي يمسك.. يمسك في الADP (فال ADP.. ربط الدنيا ببعضها)……… خد بالك من المظلل

من هنا عاوزين نفهم أسباب الthrombothenia :

1. Acquired: معظمها→↓↓cyclooxygenase
- Aspirin →↓↓ cyclooxygenase enzyme→مفيش ADP
- Uremia: why?? →as ↑urea→↓cyclooxygenase enzyme
- Heparin in large dose → Also, ↓ cyclooxygenase enzyme

2. Hereditary:
- Von willibrand disease
- Glycoprotein 1b→ Bernerd soulier syndrome
- Glanzman's disease→no glycoprotein IIb or IIIa or both.

Coagulation disorders:

جالك عيل سنه--> شهر ونص عامل circumcision وعنده نزيف غير متوقف ومفيش في جسمه .. purpera or rash
Only echymotic → so, defect in coagulation factors.

زمان كانوا يقولولنا في حاجة اسمها extrinsic pathway , intrinsic pathway & common pathway

1-Extrinsic pathway→only factor vii → then activation of common pathway
2-intrinsic pathway→factor xii→xi→ix→viii,→then activation of common pathway
3-common pathway→x→ii→i(fibrinogen to fibrin)

يا ترى ايه سبب الـ defects فيها؟؟؟

1-hereditary defects:

- no factor vii
- ↓ intrinsic pathway→viii, ix or xi→ hemophilia مجموعة ال → which has 3 types:

a. $viii_c$ b. ix   c. xi

- Common pathway→اكتر حاجة→ factor i→ called fibrinogen (يا إما مفيش خالص) or not activated called dysfibrinogen (لا يستجيب)

2- Acquired or 2ry:

- Vit. K→مسؤل عن تصنيع ii,vii,ix,x (1972) → هيأثر على ال3 pathways
- Liver dysfunction:

لان كل ال factors بتتصنع فيها

- Consumption of fibrin: انت عارفهم→ تتكون وتتكسر وهكذا

as in DIC, giant hemangioma......etc.

Investigationsهام جدا:

ولد عنده bleeding tendency ازاي اعرف التشخيص؟؟

عيل مافيش حاجه عنده على الجلد وعنده مثلا→ hematuria with no urinary affection

جميع الاحتمالات مطروحة وهم:

Vascular- thrombocytopenia-thrombothenia-coagulation system defect

ازاي احلها بأقل تكلفة على المريض؟؟

وانا قاعد في العيادة→ امسك صباع العيان وهات استك فلوس او امسك ودانه واعمله minor injury بابرة سرنجة وخليك باصص في الساعة واحسب من اول ماشكيته الى ان يتوقف النزيف

ومعايا منديل كل نقطة تتكون امسحها وهكذا لحد مالـ bleeding يقف...لحد هنا اسمها الـ bleeding time

لكن لو جابلي في السؤال purpura معملش الـ bleeding time ولو كتبتها تبقى انت MR لانها دايما prolonged

* Normally bleeding time→ 60 sec.- 5 min. (range كبير)

وبعد ماحسبنا الوقت لقيته مثلاً prolonged > 5 min.

معنى كده انه غير قادر يقفل ال minor injury يبقى عنده vascular or platelet..اقوله روح اعمل CBC ب 15 جنيه

** ولما يجيب النتيجة بص علي platelets counts لو لقيتها اصغر من 100.000 →thrombocytopenia→ خلصت

ياترى سببها ايه؟؟؟ هنا لازم اعمل→ BM aspirate 400-200 جنيه

* احنا عندنا mother cells of platelets→megakaryocytes→if ↓↓→so , ↓production

& if ↑ megakaryocytes → excessive destruction.

** لكن افترضنا لقينا CBC الـ platelet normal →يبقي→ vascular or thrombothenia -->لازم نعمل→ platelet functions مهما كانت تكلفته.

- if impaired→thrombothenia - If normal→sure vascular

مثال : لذلك لو واحد عنده ITP هلاقي عنده (prolonged bleeding time, ↓ platelet, BM: ↑ megakaryocyte)

N.B: vascular causes known by exclusion

:If bleeding time is normal →coagulation system defect

→Vii, xii, xi, $viii_c$ factors   or   →X, ii, I factors

احنا فين فى دول ؟؟؟

المعمل بياخد عينتين من العيان كل واحدة فيها 2cm دم انبوبة ❶ وانبوبة ❷

❶ Reagent (activate factor Xii) + stop watch→ till formation of thrombus→ نحسب الوقت بالثانية partial → thromboplastin time PTT, normally: 25-40 sec.

❷ Reagent(activate vii) and calculate time till thrombus formation→ prothrombin time PT, normally: 12-14 sec.

- لو واحد لقيت عنده PTT← 30ثانية يعني normal ←(so,normal intrinsic)

وال← PT 30 ثانية يعني prolonged ←يبقى عنده vii ← (so,defect extrinsic)

- طاب لو واحد عنده hemophilia a or b or c

a. $viii_c$ b. ix c. xi

so ,prolonged bleeding time + normal PT + prolonged PTT(intrinsic pathway)

- طاب واحد عنده prolonged both PT & PTT + normal bleeding time

Common pathway or vit. K (not DIC → prolonged bleeding time)& not liver cirrhosis هنعرف بعدين.

Henoch-schonleinpurpura

- عبارة عن allergic vasculitis بعد viral اوبعد drug معين
- اكتر في الولاد عن البنات 2:1
- At any age but more common→ 2-8 years

غريبة شوية تاخد اربع اماكن: 2 أساسيين و2 اختياريين

1- Extremities → purpura

افرقها عن الآخرى؟؟special distribution. ← L.L خاصة ←buttocks وممكن تاخد extensor surface of the forearm وباقي جسمه سليم

- فرق أخر : أى purpura أخرى لا تحس (ترى فقط) لكن هنا عشان allergic ← يعني في odema ف بالتالى لما أحط ايدى ألاقيها مرفوعة ← palpable نقط حمراء

- (الـ L.L واجعة بس قادر يمشى عليه) + itching

2- Joint affection : Arthritis and arthralgia

→ Red, hot, swollen, not........

ودول الأثنين الأساسيين

الأثنين الغير أساسيين non essential :

1- Acute glomerulonephritis or any form of renal affection (nephritis)

2- GIT vascularitis → Abdominal colic and diarrhea

- وبعد شوية الأسهال يبقى فيه دم ← والمصيبة السودة ان ممكن اللـ loops تلزق في بعضها ← intususscription

: investigations

- normal CBC - platelets : normal

: Complications

1- intususscription 2- Renal failure

TTT:

- As any allergic : self limted
- may give steroids (low dose) with or without anti histaminic
- if Joint affection → Never give Aspirin

لأنه هيزود الـ Bleeding ← Give another analgesic

نهاية محاضرة 10 - بداية محاضرة 11

Immune thrombocytopenic purpura: ITP

Which is the most common cause of thrombocytopenia

المشكلة ان عندنا *immune system* بدأ يطلع *auto antibodies* بدأت تكسر الـ *plaltelets*

السؤال هنا ايه الى هيج الـ *immune system* ؟

غالبا السبب *unknown* لكن معظمها بتحصل بعد *viral infection* بحوالى أسبوعين أو تلاتة

- مشكلة الـ *virus* سواء *DNA or RNA* لما بيدخل جوا اى واحد فينا عشان يحصله *replication* بيحصل الـ *replication* على *target cell*.

- فالـ *DNA or RNA* فيرس يبدأ يسخرالخلايا بتاعتنا عشان يكون *new virus*

- فبيغير من شكل الخلايا بتاعتنا *change antigenic pattern* فالـ *immune system* بيعتبر هذه الخلايا غريبة ← فيبدأ يكون ضدها *antibodies*

- أصبحت *platelets* غريبة عن الجسم.

C/P

- الأم تقولك كان عنده رشح فى مناخيره وكحة..........*etc* أعراض الـ *viral infection*

وجسمه بدأ يظهر عليه نقط حمراء وبطش زرقاء *hematoma on mild trauma*

-الدكتور بص عليه لقى عنده نقط حمراء وبطش زرقاء وعلشان يفرق بينها وبين قرص الحشرات عمل *stretch to the skin* ماراحتش

وانا بفحص لازم اقول الاتي:

-important negative features :

- *No pallor*
- *No organomegaly → after abdominal examination*
- *No lymphadenopathy→LNs* اطمن علي الـ

-only petichea and echymosis

- المصيبة السودة اننا نخاف عليه ليجيله خبطة في دماغه تعمله ←*intra cranial hge*

Investigations:

1- أدام فيه *purpura* اعمله *bleeding time* هلاقيه *prolonged*

2- وبعدين اعمل *CBC* هلاقى عدد الـ *platelet* اقل من *100,000*

3- وبعدين أعمل *B.M* الاقى *mega karyocytes* زيادة.

**B.M aspiration→ is mandatory to exclude serious conditions & malignancy*

TTT:

- العملية كلها *immune* شوية *platelets* اتغير شكلهم فبدأ يتكسروا فغالبا العملية بتكون←*self limited*

- بعد ما تتكسر الدنيا هتهدى لوحدها

- أما ايه هوا اصل العلاج؟؟ ← بيكون على أساس الحالة الأكلينيكية و الـ *CBC*

- *if no clinical (no active bleeding) & if Platelet count > 40.000 → **just follow up***
- *CBC→every week or 2 weeks*

- لكن أقل من *40.000* او بينزف *(serious hge)* هضطر أتدخل *(*أبدأ أخاف من *IC hge)*

1- So, give immune suppressive as predinsolone .

-الجرعة مهمة (تحفظ) : *2mg/kg/day_ max: 6mg/kg/day*

- المشكلة بقى ان العيان يقول ← هو العلاج ده فى كورتيزون ؟؟ تقوله وماله الكورتيزون يابيه ؟؟

cortisone once indicated should be given

- المشكلة يروح لصيدلى جاهل يقوله دا بيهبط المناعة.. فلازم انت كطبيب تعرف ولى الامر وتقوله انه العلاج الوحيد وتقوله انك هتستخدمه لفترات طويلة وبجرعات عالية.. وتقوله كمان دا يارب يخف على الكورتيزون.

- لو لقيته مخفش على الكورتيزون نضطر نعمل الاتى:

2- IV immunoglobulin which is blocking Abs .

1- blocking effect :

- الـ *immune system* عشان يطلع *ABS* ضد الـ *platelets* فى *receptors* موجودة على الـ *platelets* هيمسك فيها الـ *Abs* هنا يأتى دور الـ *immune globulin* ←هيمسك مكان الى كان هيمسك فيه الـ *destructive Abs* فمش هيعرف يكسرها.

2- suppression to antibody dependent cytotoxic cell :

- *Ig* لها ميزة أخرى أحيانا الـ *platelet* بيكون ماسك فيها *ABS* بس مش عارف يكسرها وهيا ماشية فى لـ *spleen* تقوم الـ *phagocytic cell* والتى تسمى *(antibody dependent cytotoxic cell)* تدور على *AB* اللى ماسك فى *target* واللى مش عارف يكسر وتقوم بالواجب معاه وتدمره. ← فالـ *IG* وظيفتها تعمل *suppression to antibody dependent cytotoxic cell.*

IV IG ممكن أديها فى أى توقيت حتى لو من الأول بس مشكلتها انها غالية ومكلفة

- فى *50 %* بيخفوا لوحدهم و *30 %* نديهم كورتيزون والـ *20 %* الباقيين نديهم *IV IG*

3- Anti-D Abs

- بعد كده ممكن ندى *anti-D abs* ميزته انه بيقوم بدور *IV IG* وكمان أرخص منه لكن مش بنفس مفعول الـ *Iv IG*

4- plasmapheresis

- لو مفيش *Iv IG* أو *Anti-D* نضطر نعمل *plasmapharises* يعنى هنغسل دم العيان.

- عليها جدل كبير *(splenectomy or not)*؟؟؟

- اللى قال نشيله لأنه أكبر جزء بيطلع ِ *ABs* وكمان عشان بيطلع *antibody dependent cytotoxic cell* والبعض الاخر غير موافق على الكلام ده.

- هل كل واحد عنده *ITP* أديله *platelet* ؟؟؟

لأ طبعا لانها هتهيج *immune system* أكثر لأنها غريبة الا اذا كان فى *serious hge* زى *IC hge* أو *surgery* أو *GIT hge*

chronic ITA :

- واحد بدأت أعالجه ولا يستجيب للعلاج لمدة أكثر من *6* شهور أبدأ أفكر فى سبب الموضوع يعنى مثلا لو كانت *Female* أفكر فى *SLE* أو *EVAN syndrome* أو *HIV*

هتلاقى فى الحالات دى *platelet* واطية لكن مفيش *sever bleeding*

Hemophilia

3 types :

- ***Hemophilia A:*** *deficient factor VIII* - ***Hemophilia B:*** *deficient IX* - ***Hemophilia B:*** *deficient factor XI*

- Inheritance:

- ***A&B***→*X-linked resessive.* - ***C***→ *Autosomal resessive.* - ***so A&B*** *more in males and* ***C : Both.***

Clinically → since birth

after delivery:

bleeding from the umbilical cord , after circumcisin or after IM injection of vit.k (which is a routein)

then: Bleeding **من اي حتة**

- multiple echymosis without petiche or purpra

-minor trauma : hematoma

-severe bleeding on minor injury

- لما يكبر ويخلع ضرسه ← *sever bleeding*

*- **hemoarthrosis***

- وهوا بيلعب ← ***hemoarthrosis*** (المفصل ورم وحواليه أزرق)

← *(bleeding inside joint)* ← مصيبته انه يحصله *fibrosis* ويؤدى الى *stiffness of joint.*

- sub periosteal He:

- الأماكن اللى مش عليها *muscles* اى *trauma* فيها تعمل *sub periosteal Hge* ومشكلته انه *healing by fibrosis the Bone* تتحول وكأنها *calcification*

- هيفتكروها فيما بعد انها *tumor* ويطلق عليها ***Hemophilic pseudo tumor***

- العيل ده مشكلته انه *long life diseases* حاجة مولود بيها هيعيش بيها الى أن يموت

complications :

1- ICH (serious Hge)

2- complication of blood transfusion

3-hemoarthrosis lead to stiffness of joints .

4-hemophilic pseudo tumor.

5-factor replacement for life: →

ومع الوقت تتكون *ABS (inhibitors)* ضد *factors* (خطيرة جدا)

investigations :

1- bleeding time:

- أدام مفيش *petichea or purpura* لازم أعمل *Bleeding time* هلاقيه *normal* عشان ممكن يكونوا لسه مظهروش

2- PT → for extrinsic factors → here, normal

3- PTT → for intrinsic factors → ↑↑↑ لان كلهم *intrinsic*

4- then Factor assay → هنشوف هوا مين فيهم

- وحسب نسبة الـ *Factor* بحدد الـ *severity:*

- mild → if 6-30% of normal

- moderate → 1-5%

- severe → < 1%

TTT

1- avoid precipitating factors:

- أى واحد عنده *bleeding* وده أولى واحد فيهم .. بلاش يتعرض لأى *trauma* زى مثلا ألعاب عنيفة ممنوعة ويبقى بيعد عن أدوات الحلاقة

2- factor replacement → replacement therapy

- بنجيب دم المتبرع ونفصل الـ RBCs عن البلازما وندي كل مريض اللي محتاجه ..

1- fresh frozen plasma → contain all factors

بتنفع فيهم كلهم زى : **بس المشكلة ان تركيز البلازما بيبقى قليل.**

Hemophilia A,B,C and DIC and liver cirrhosis

2-cryoprecipetate:

تانى حاجة :cryoprecipitate نوع من منتجات الدم برضه بس فيه Factor VIII و factor I و VWF

يعنى ينفع فى Hemophilia A و VW diseases وميننفعش فى Hemophilia B,C أو DIC

3- F VIII concentrate (anti hemophilic globulin)

هنا التركيز بيبقى عالى جدا والسعر كمان غالى جدا ← F VIII + VW Factor

3- Anti fibrinolytic system : as ε-amiono caproic acid & Tranexamic acid to prevent clot -

4- TTT of complications .

5- analgesics as acetaminophen (never aspirin)

NB عيان الـ Hemophilia المفروض يعيش على Factors لكن مش عندنا فى مصر لأنه غالى.

Thrombathenia

3 أمراض حنقول كلمتين عن كل واحد.

مقدمة :

- ايه موضوع platelet functions ؟؟؟

- هناخد أنبوبتين :

- أنبوبة 1 فيها : reagent يسمى restocetin. - أنبوبة 2 فيها : reagent اسمه ADP

- Restocetin يقوم بدور الـ wall of blood vessel فيمسك فى الـ VW F اللى هتمسك فى glycoprotein 1B receptors بتاع platelet.

- الـ ADP هيمسك فى IIb + IIIa بتوع platelet .

الافتراض الأول :

- فى الأنبوبة الأولى : نلاقى الصفايح ملزقة حوالين restocetin ومعنى ذلك ان 1b سليم و VWF سليم .

- فى الأنبوبة الثانية : لو ملقتش تلزيق platelet حوالين ADP يبقى معندوش IIb ولا IIIA. يبقى العيان عنده حاجة اسمها Glanzmann`s disease

الافتراض التانى :

- لو جيت فى واحد تانى لقيت حصل aggregation around ADP يبقى عنده normal IIb & IIIa

→ But not around restocetin → No VWF or Ib → add VWF →if aggregate →is VWF disease.

ولو ما اتصلحتش ← Bernerd soulier syndrome

1- VW Disease

الـ liver بيطلعلي Viiic ← in intrinsic pathway ← LMW protein ← ينزل في الـ urine لو عدي علي الـ kidney ← يجي الـ VWF ← يمنع الكلام ده ← يشيله ← carrier macroprotein ← يمنع انه يعدي من الـ kidney ← فأنا لو معنديش VWF ← Viiic يتكسر بسرعة ← زي قصة الـ hemophilia A

PT → normal - PTT→ ↑↑ - Viii → lost

وكمان الـ VWF يعمل adhesion للـ platlet ← له دور في الـ function ← prolonged Bl. Time

+ petichea & purpura + normal ADP

+ with restocetin → No → لو ضفت VWF → يتصلح

- ttt : as hemophilia A

2- Bernerd soulier sundrome

- No glycoprotein ib receptors → no platlet adhesion .
- bleeding time → increased , normal with ADP and impaired with restocetin (not corrected)
- CBC → thrombothenia .also , giant platlet (قلنا ان ال platlet حجمها صغير → اول ما تطلع يكون حجمها كبير → وال glycoprotein 1b يعمل contraction in wall of platlet → decrease its size → فتكش → وده مش موجود هنا فتفضل بحجمها الكبير → فتتحشر في ال spleen → وتتكسر → thrombocytopenia هام

3- Glanzmann`s disease

deficiency of vit. K

- causes:

1- decrease intake .

2-vit. K is fat soluble → need bile

3-decrease in bact. Floora. → due to prolonged use of Abs for more than 1.5 months

- bleeding time normal , increased PT and PTT

NB. if active bleeding متديلهوش vit.K لانه عشان يشتغل عاوز 72 ساعة → give FFP (اسعفه)

liver Dis. (عنده كل حاجة)

- وال DIC وال pancytopenia والـ leckocytosis والـ Bl. Transfusion → حناخدهم اخر السنة لانهم Multi System disorders

NB. لو حد عنده VIII inhibitors → بنعمله plasmapheresis .

وبدأ نفرو عند 1:27 محاضرة 11 هيماتولوجي .

تم بحمد الله